

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie  
der Freien Universität Berlin  
Direktor: Professor Dr. med. Helmut Coper

---

**Wechselwirkung zwischen d-Amphetamin und Äthanol  
bei der Ratte gemessen an der Lokomotorik,  
Stereotypien, der Äthanol-Schlafzeit  
sowie der Eliminationskinetik**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
**Ingeborg Todzy**  
aus Ortelsburg

Berlin 1976



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie  
der Freien Universität Berlin  
Direktor: Professor Dr. med. Helmut Coper

---

**Wechselwirkung zwischen d-Amphetamin und Äthanol  
bei der Ratte gemessen an der Lokomotorik,  
Stereotypien, der Äthanol-Schlafzeit  
sowie der Eliminationskinetik**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

**Ingeborg Todzy**  
aus Ortelsburg

Berlin 1976

Referent: Prof. Dr. med. Helmut Coper

Korreferent: Prof. Dr. med. Walter Krauland

Promoviert am: 28.10.1976



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

# INHALTSVERZEICHNIS

=====

|                                                                       | <u>Seite</u> |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
| <u>Einleitung</u>                                                     | 3            |
| <u>Methodik</u>                                                       | 4            |
| 1. Material                                                           | 4            |
| 2. Isolierung von Lebermikrosomen                                     | 6            |
| 3. Pharmakologische Experimente                                       | 7            |
| 3.1 Messung der Amphetaminmotilität                                   | 7            |
| 3.2 Bestimmung der Amphetaminstereotypen                              | 8            |
| 3.3 Bestimmung der Äthanol-Schlafzeit                                 | 10           |
| 4. Chemische Bestimmungsmethoden                                      | 11           |
| 4.1 Bestimmung von d-Amphetamin im Blut                               | 11           |
| 4.2 Bestimmung der p-Hydroxy-Amphetamin-Bildung durch Lebermikrosomen | 13           |
| 4.3 Bestimmung von Äthanol im Blut                                    | 20           |
| 5. Statistische Auswertung                                            | 23           |
| <u>Ergebnisse</u>                                                     | 26           |
| 1. Beeinflussung der Amphetaminmotilität durch Äthanol                | 26           |
| 2. Beeinflussung der Amphetaminstereotypen durch Äthanol              | 31           |

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3. Beeinflussung der Äthanol-Schlafzeit durch d-Amphetamin                           | 35 |
| 4. Konzentration von d-Amphetamin im Blut nach Gabe von Äthanol                      | 37 |
| 5. p-Hydroxylierung von d-Amphetamin durch Lebermikrosomen unter Einfluß von Äthanol | 40 |
| 6. Konzentration von Äthanol im Blut nach Gabe von d-Amphetamin                      | 42 |

|                   |    |
|-------------------|----|
| <u>Diskussion</u> | 46 |
|-------------------|----|

|                        |    |
|------------------------|----|
| <u>Zusammenfassung</u> | 52 |
|------------------------|----|

|                 |    |
|-----------------|----|
| <u>Tabellen</u> | 54 |
|-----------------|----|

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| <u>Literaturverzeichnis</u> | 66 |
|-----------------------------|----|

## EINLEITUNG

=====

In einer Vielzahl von Publikationen wird über Wechselwirkungen von Äthanol mit zahlreichen Pharmaka berichtet (5, 10, 20, 24, 26, 35, 36, 52, 55, 58).

Über eine gegenseitige Beeinflussung von Amphetamin und Äthanol gibt es nur wenige Angaben (13, 14, 28, 30, 47, 59, 62).

Die äußerlich am deutlichsten erkennbare Wirkung von Amphetamin ist die Veränderung der Motorik. Nach niedrigen Dosen kommt es zu einer Erhöhung der lokomotorischen sowie exploratorischen Aktivität, nach höheren Dosen zum Auftreten von Stereotypien (38, 42). Diese Reaktionen werden durch zentrale Stimulierung noradrenerger bzw. dopaminerger Neurone ausgelöst (2, 21, 43).

Auch die Symptomatik einer Äthanolgabe ist nicht einheitlich. In Abhängigkeit von Dosis und Zeit überwiegen zentralerregende oder dämpfende Effekte (5, 6, 20, 25, 44, 58).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, wie sich d-Amphetamin und Äthanol in ihrer Wirkung bei der Ratte gegenseitig beeinflussen.

Als physiologische Parameter dienten: Locomotorische Aktivität, Stereotypien und Äthanol-Schlafzeit.

Darüber hinaus sollte geklärt werden, ob eine Modifizierung einzelner Effekte durch eine Änderung der Kinetik der Pharmaka oder durch zentral ausgelöste Mechanismen zustande kommt.

Außerdem wurde geprüft, ob Ergebnisse zur Eliminationskinetik durch in vitro Versuche bestätigt werden können.

## METHODIK

=====

### 1. Material

#### 1.1 Versuchstiere

Für die Experimente "Amphetaminmotilität" und "Äthanolschlafzeit" sowie für die "Bestimmung von Äthanol" wurden männliche Albinoratten vom Stamm Wistar der Tierzuchtfarm Hoffmann, Berlin, verwendet, für alle weiteren Versuche solche der Firma Dr. E. Hagemann, Bösingfeld.

Das Gewicht der Tiere betrug zwischen 170 und 280 g.

Die Tiere erhielten pelletiertes Trockenfutter "Altromin R 10" (Firma Altrogge, Lage-Lippe) und Wasser ad libitum.

#### 1.2 Versuchssubstanzen

- |                                                               |                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| a) Äthanol (unvergällt), abs.                                 |                                                                     |
| b) Äthanol-Uvasol (~95 Gew.%, 1 L = 0,81 kg)                  | } E. Merck AG,<br>Darmstadt                                         |
| c) d-Amphetaminsulfat                                         |                                                                     |
| d) dl-Amphetaminsulfat                                        |                                                                     |
| e) p-Hydroxy-Amphetamin, Smith - French - Kline, Philadelphia |                                                                     |
| f) $^3\text{H}$ -d-Amphetaminsulfat                           | } New England Nuclear<br>(NEN), Dreieichenhain<br>b. Frankfurt/Main |
| spezifische Aktivität 6,2 Ci/mM                               |                                                                     |
| gelöst in 0,01 N HCl 98 % rein                                |                                                                     |
| g) $^3\text{H}$ -dl-Amphetaminsulfat                          |                                                                     |
| spezifische Aktivität 1,78 Ci/mM                              |                                                                     |
| gelöst in 0,01 N HCl 98 % rein                                |                                                                     |

#### 1.3 Applikation

Die Tiere bekamen pro 100 g Körpergewicht 1 ml einer 8 % (w/v) bzw. 1 ml einer 32 % (w/v) Äthanollösung per os (p.o.) mittels

Magensonde oder intraperitoneal (i.p.) injiziert. Die d-Amphetaminsulfatlösung wurde in Dosen von 1 mg/kg, 3 mg/kg und 5 mg/kg (1 ml/100 g Körpergewicht) subcutan verabreicht, bei den Kombinationsversuchen sofort nach Äthanolgabe.

$^3\text{H}$ -d-Amphetaminsulfat 200  $\mu\text{Ci/kg}$  wurde zusammen mit 5 mg/kg inaktiver d-Amphetaminsulfatlösung subcutan (s.c.) injiziert.

Die Äthanol- und die d-Amphetaminsulfat-Lösungen wurden - soweit nicht anders angegeben - mit 0,9 %iger NaCl-Lösung hergestellt.

Die Kontrolltiere erhielten die entsprechende Menge an 0,9 %iger NaCl-Lösung.

## 2. Isolierung von Lebermikrosomen

Nach Dekapitation der Ratten in der Kälte ( $+4^{\circ}\text{C}$ ) wurde die Leber entnommen, davon je 6 g mit 30 ml 1,15 %iger KCl-Lösung im Glashomogenisator mit Teflonkolben (Firma Braun, Melsungen) homogenisiert und in Anlehnung an die Angaben von KATO und GILLETTE (29) wie folgt weiterbearbeitet:

- 1) Zentrifugieren des Homogenats 10 min bei 7.000 U/min  
+  $4^{\circ}\text{C}$  (Phywe)
- 2) Zentrifugieren des Überstandes 10 min bei 10.000 U/min  
+  $4^{\circ}\text{C}$  (Phywe)
- 3) Zentrifugieren des nach 2) 60 min, 80.000 g, +  $4^{\circ}\text{C}$   
erhaltenen Überstandes (Spinco L 50, 30er Rotor).

Der Niederschlag enthält die Mikrosomen, die als Enzymquelle direkt verwendet wurden.

### 3. Pharmakologische Experimente

#### 3.1 Messung der Amphetaminmotilität

Die Bestimmung der Motilität wurde mit dem Animex Activity-Meter (type DSE, LKB Farad) durchgeführt, dessen Funktion auf dem folgenden Prinzip beruht:

Unterhalb der Plattform des Gerätes befindet sich ein elektrischer Schwingkreis, der durch einen Oszillator in erzwungene Schwingungen versetzt wird und mit einem zweiten Schwingkreis in Resonanz steht. Eine Änderung der Kapazität im ersten Schwingkreis durch die Bewegung eines Tieres innerhalb des elektrischen Feldes führt zur Störung der Resonanz im zweiten Schwingkreis. Das Gerät beantwortet diese Störungen mit Aussendung von Impulsen, die gezählt und über einen im Nebenraum befindlichen Drucker pro Zeiteinheit ausgeworfen werden.

Die Motilitätsmessungen fanden in einem geräuschgeschützten, abgedunkelten Raum statt, der von 5 bis 17 Uhr beleuchtet war. 3 Tage vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in den Raum gebracht, um sich an diese Bedingungen zu gewöhnen. Die Raumtemperatur betrug  $23^{\circ}\text{C}$ .

Für jeden Versuch saßen 3 Ratten zusammen in einem Makrolon-Käfig (Größe 26 cm x 42 cm x 15 cm). Alle Versuche begannen in der Zeit zwischen 10 und 11 Uhr. Sofort nach der Amphetaminapplikation wurde der Käfig mit den Tieren auf die Plattform des Gerätes gestellt und 5 Minuten später die Registrierung eingeschaltet. Die Anzahl der Impulse wurde in 10 Minuten-Intervallen über einen Zeitraum von 6 Stunden registriert.

Die Verteilung der Motilitätsversuche auf die einzelnen Versuchstage erfolgte durch Randomisierung. Jede Gruppe bestand aus 15 Tieren; da für jeden Versuch 3 Tiere eingesetzt wurden,

entfielen auf jede Gruppe 5 Einzelmessungen ( $n = 5$ ).

### Behandlung der Gruppen

- 1) 0,8 g/kg Äthanol i. p. + 1 mg/kg Amphetamin s. c.
- 2) 0,8 g/kg Äthanol i. p. + 5 mg/kg Amphetamin s. c.
- 3) 0,8 g/kg Äthanol i. p. + NaCl-Lösung s. c. (Kontrollgruppe)
- 4) 3,2 g/kg Äthanol p. o. + 1 mg/kg Amphetamin s. c.
- 5) 3,2 g/kg Äthanol p. o. + 5 mg/kg Amphetamin s. c.
- 6) 3,2 g/kg Äthanol p. o. + NaCl-Lösung s. c. (Kontrollgruppe),

Die Amphetamin-Kontrollgruppen erhielten 1 mg/kg bzw. 5 mg/kg Amphetamin und 0,9 %ige NaCl-Lösung.

Zur Bestimmung des Leerwertes wurden Tiere nur mit 0,9 %iger NaCl-Lösung behandelt.

### Auswertung der Daten

Über 4 Stunden registrierte Impulse nach Beginn des Versuchs wurden für die Auswertung zugrundegelegt.

Aus den Einzelmessungen einer Versuchsgruppe wurden die Summen der Impulse der jeweiligen 30 Minuten-Intervalle gebildet und daraus Mittelwert ( $n = 5$ ) und Streuung berechnet.

Die erhaltenen Mittelwerte der Impulssummen wurden nach Abzug der Mittelwerte für die mit 0,9 %iger NaCl-Lösung behandelten Gruppe pro Zeiteinheit auf ein Koordinatensystem übertragen.

### 3.2 Bestimmung der Amphetaminstereotypen

Die nach höheren Amphetamindosen (3 bis 10 mg/kg) bei Ratten auftretenden stereotypen Bewegungen äußern sich in

kontinuierlichen Kopfbewegungen, Schnüffeln, Fußbewegungen, Lecken und teilweise auch Zwangsnagen; dabei verharren die Tiere meist auf der Stelle, so daß die horizontal lokomotorische Aktivität in diesem Stadium gering ist (40, 41, 42, 63).

Es wurden Art und Dauer der durch Amphetamin ausgelösten Stereotypen und ihre Veränderung durch Äthanol beobachtet. Während der Versuchsdauer saßen die Tiere unter standardisierten Umweltbedingungen einzeln in Plastik-Stoffwechselkäfigen (Durchmesser 7 cm, Länge 20 cm), in denen sie in ihrer Bewegungsfähigkeit relativ eingeschränkt waren; die Stereotypen konnten so besser beobachtet werden.

Registriert wurden stereotype Kopf- und Fußbewegungen sowie Lecken. Als Kopfbewegung wurde die von den Tieren ausgeführte Drehbewegung nach beiden Seiten oder das rhythmische Heben und Senken des Kopfes gewertet. Als stereotype Fußbewegung galt Hinauf- und Hinuntergleiten einer Pfote entlang der Käfigwand. Leckbewegungen sind schnelles Herausstrecken und Zurückziehen der Zunge.

Die Häufigkeit der auftretenden Stereotypen wurde pro Tier für 15 sec alle 10 min für die Dauer von 200 min gezählt.

4 Versuchsgruppen mit je 9 Tieren wurden aufgestellt.

#### Behandlung der Gruppen

- |                           |   |                          |
|---------------------------|---|--------------------------|
| 1) NaCl p. o.             | + | 3 mg/kg Amphetamin s. c. |
| 2) NaCl p. o.             | + | 5 mg/kg Amphetamin s. c. |
| 3) 3,2 g/kg Äthanol p. o. | + | 3 mg/kg Amphetamin s. c. |
| 4) 3,2 g/kg Äthanol p. o. | + | 5 mg/kg Amphetamin s. c. |

Die Versuchsergebnisse wurden nach zwei verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet.

Innerhalb einer Versuchsgruppe wurden aus den Einzelbeobachtungen

- a) die Summen der alle 10 min ausgezählten stereotypen Bewegungen gebildet, daraus die Mittelwerte berechnet und auf ein Koordinatensystem übertragen.
- b) die Frequenz der einzelnen alle 10 min beobachteten Stereotypie (Lecken, Kopf- und Fußbewegungen) ermittelt und die daraus berechneten Mittelwerte pro Zeiteinheit auf ein Koordinatensystem übertragen.

### 3.3 Bestimmung der Äthanol-Schlafzeit

Die Tiere wurden sofort nach Behandlung auf den Rücken gelegt. Das Wiederkehren der Stellreflexe galt als Ende der Narkose.

Bei Gabe von 3,2 g/kg Äthanol i. p. trat bei den Tieren innerhalb weniger Minuten das Narkosestadium ein. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Amphetamin sollte der Einfluß dieser Substanz auf die Äthanol-Narkosedauer untersucht werden.

Die Tiere wurden behandelt mit:

3,2 g/kg Äthanol i. p. + NaCl-Lösung s. c.

3,2 g/kg Äthanol i. p. + 5 mg/kg Amphetamin s. c.

#### 4. Chemische Bestimmungsmethoden

##### 4.1 Bestimmung von d-Amphetamin im Blut

Durch Extraktion mit Benzol aus alkalischem Milieu läßt sich Amphetamin aus Gewebeproben nahezu quantitativ isolieren. Im einzelnen ist folgender Reinigungsgang erforderlich.

Ratten bekamen 1 ml pro 100 g Körpergewicht einer 5 mg/kg inaktiven d-Amphetaminsulfatlösung zusammen mit 200  $\mu$  Ci/kg  $^3$ H-d-Amphetaminsulfat s. c. injiziert.

30, 60, 90, 120, 240 und 360 min p. i. wurde den Ratten aus dem Augenvenenplexus mittels einer mit Heparin-Lösung benetzten Kapillare jeweils ca. 0,1 ml Blut entnommen und in gewogene Mikrozentrifugengläser gegeben, die 0,5 ml 1 N HClO<sub>4</sub> und 1  $\mu$  g inaktives d-Amphetaminsulfat enthielten. Die hinzugefügte Blutmenge wurde durch erneutes Abwiegen der Mikrozentrifugengläser ermittelt.

Daran schließen sich an:

- 1) Zentrifugieren des Gemisches  
5 min bei 10.000 U/min  
4°C (Phywe)
- 2) Überführen des Überstandes von 0,4 ml  
in Schliffzentrifugengläser
- 3) Einstellen auf pH 12  
mit 0,6 ml 1 N KOH
- 4) Hinzufügen von 3 ml Benzol  
5 min schütteln
- 5) Zentrifugieren  
5 min bei 3.000 U/min

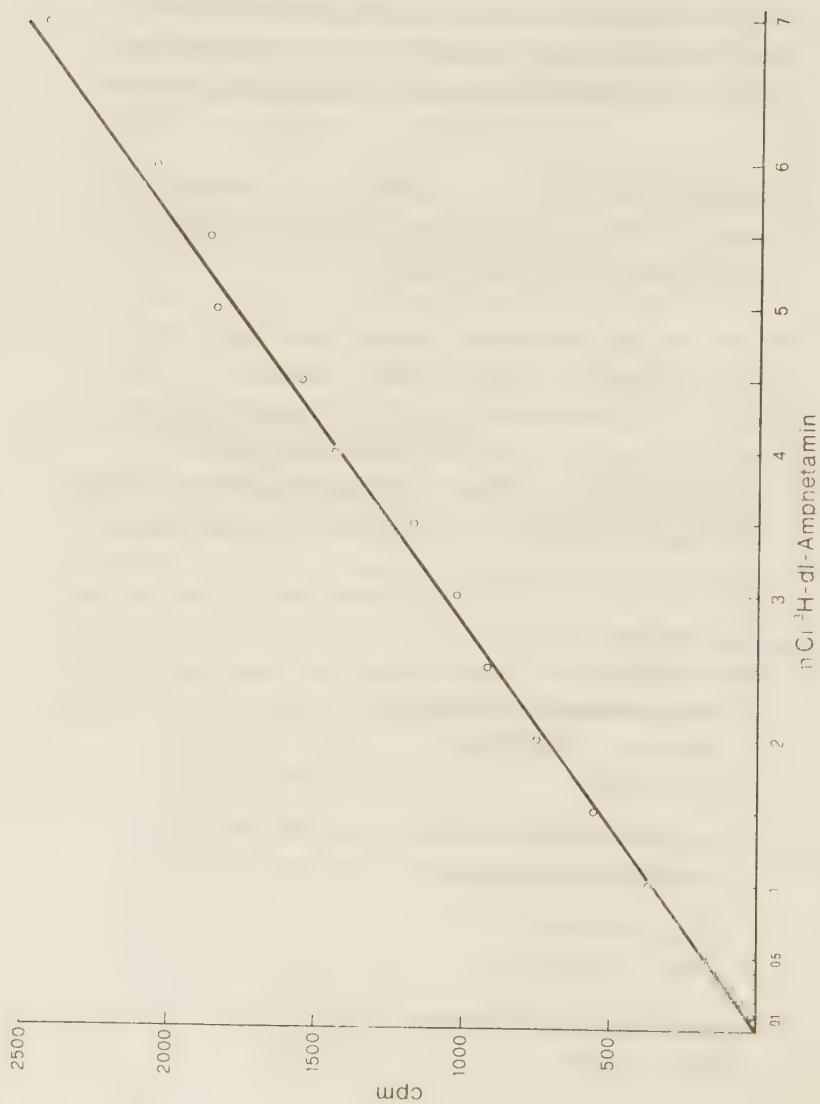


Abb 1 dl-Amphetamin - Eichkurve

- 6) Entnahme von 2,5 ml der Benzolphase,  
die mit 15 ml Szintillationsgemisch  
in Glaszählgläschen vermischt wird
- 7) Messung der Radioaktivität  
mit dem Flüssigkeitsszintillations-  
zähler (Tricarb Modell 3380 Packard)

Szintillationsgemisch:

50 mg Dimethylpopop: 1,4-bis-2(-4-Methyl-5-phenyl-  
oxazolyl)-Benzene

4 g PPO: 2,5-Diphenyloxazol

ad 1000 ml Toluol

Die gemessenen Aktivitäten werden in cpm/g Blut angegeben.  
Anhand der mit  $^3\text{H}$ -dl-Amphetaminsulfat von 0,1 nCi bis  
7 nCi aufgestellten Eichreihe läßt sich die Wiederfindung  
durch diese Extraktionsmethode bestimmen (Abb. 1); sie  
beträgt 75 bis 80 %.

4.2 Bestimmung der p-Hydroxy-Amphetamin-Bildung  
durch Lebermikrosomen

Reagenzien

- a) Gemisch aus 1 Vol. 60 %iger Trichloressigsäure  
und 1 Vol. 60 %iger Perchlorsäure
- b) Gemisch aus 1 Vol. 6 N NaOH (24 g ad 100 ml aqua dest.)  
und 2 Vol. 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (42,396 g ad 200 ml aqua dest.)

- c) Gemisch aus 4 Vol. n-Amylalkohol und  
6 Vol. Petroläther
- d) Tris-Puffer 0,1 M, pH 7:  
12,114 g Tris ad 800 ml aqua dest.,  
mit 95 ml 1 N HCl auf pH 7 einstellen,  
mit aqua dest. bis 1000 ml auffüllen,  
pH nachmessen
- e) Phosphatpuffer (I):  
17,460 g  $K_2HPO_4$  und  
1,157 g  $KH_2PO_4$  ad 1000 ml aqua dest.
- f) Bikarbonatpuffer (II):  
1,134 g  $NaHCO_3$  und  
3,944 g  $MgSO_4$  ad 1000 ml aqua dest.
- g) Gemisch aus 1 Vol. Phosphatpuffer (I)  
und 1 Vol. Bikarbonatpuffer (II)
- h) NADPH-regenerierendes System:  
3,5 mg NADP  
6,77 mg Glucose-6-Phosphat  
0,1 ml Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-  
Verdünnung (1 Vol. Glucose-6-P-Dehydrogenase  
verdünnt mit 69 Vol. 3,2 M  $(NH_4)_2SO_4$ -Lösung  
(42,285 g ad 100 ml) )  
ad 2 ml Phosphatpuffer (I)
- i) Folin-Ciocalteus-Reagens

Für die Proteinbestimmung:

- j) Serumalbumin vom Rind (kristallisiertes)
- k) 2 %  $Na_2CO_3$  in 0,1 N NaOH

- l) 1 %  $\text{CuSO}_4$
- m) 2 % Na-Tartrat-Lösung
- n) Folin-Ciocalteus-Reagens

Das Prinzip der Bestimmung beruht darauf, daß nach Inkubation einer Amphetaminsulfatlösung mit dem mikrosomalen Enzymsystem der Leber und einem NADPH-regenerierenden System das gebildete p-Hydroxy-Amphetamin aus dem Überstand mit einem Gemisch von n-Amylalkohol-Petroläther bei pH 10 extrahiert wird. Nach Rückextraktion in Tris-Puffer bei pH 7 erfolgte der Nachweis von p-Hydroxy-Amphetamin nach Zugabe von Folin-Reagens durch Messung der Intensität des entstandenen Farbkomplexes im Spektralphotometer (Zeiss PMQ II) bei einer Wellenlänge von 770 Nanometer (nm).

Die d-Amphetaminsulfatlösungen in Konzentrationen von 0,067, 0,1, 0,2 und 0,5 mM/ml Inkubationsansatz wurden mit Bikarbonatpuffer angesetzt, die Mikrosomensuspension aus Mikrosomen von 12 g Leber mit 15 ml Phosphat-Bikarbonat-Puffergemisch hergestellt.

Die mikrosomale Protein-Konzentration, die durchschnittlich 20 mg Protein/ml Mikrosomensuspension ergab, wurde durch die Folin-Ciocalteus-Methode nach LOWRY et al. (31) bestimmt; als Standard diente kristallisiertes Serumalbumin vom Rind. Abb. 2 zeigt die Protein-Eichkurve.

1) Ansatz in 25 ml Erlenmeyer-Kolben pipettieren:

- |                                              |                                                                 |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 2 ml d-Amphetaminsulfatlösung                | } Vorinkubation<br>15 min im<br>Schüttelwasser-<br>bad bei 37°C |
| 2 ml NADPH-regenerierendes System            |                                                                 |
| 1 ml Mikrosomensuspension (20 mg Protein/ml) |                                                                 |

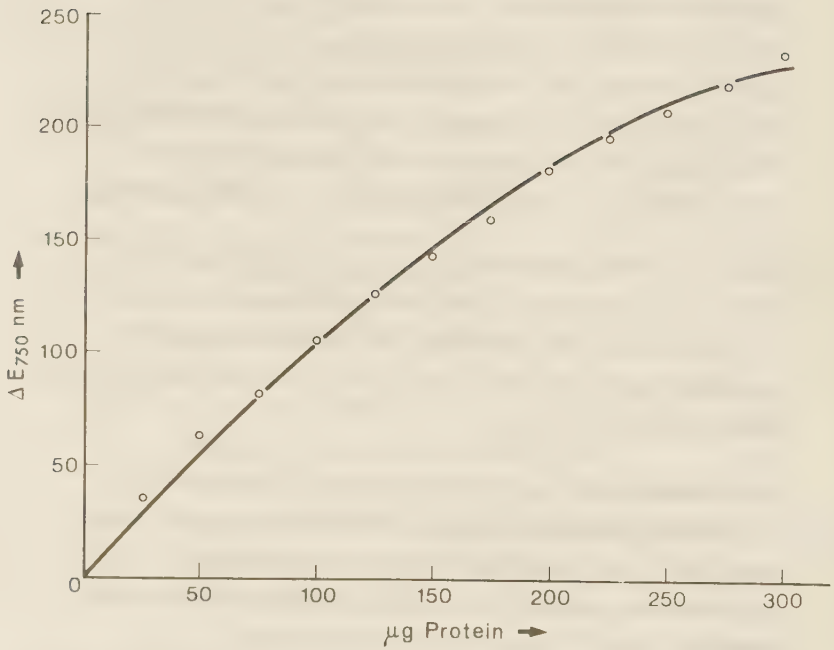


Abb. 2: Protein-Eichkurve

(Bei Kombinationsversuchen wurde Äthanol-Uvasol in Dosen von 1 und 2  $\mu$ l der Mikrosomensuspension hinzugefügt, dies entspricht einer Konzentration von 3,35 bzw. 6,7 mM/ml Inkubationsansatz)

- 2) Inkubation (gestartet mit der Mikrosomensuspension)  
10 min im Schüttelwasserbad bei 37°C
- 3) Stoppen der Reaktion mit  
1,5 ml Trichloressigsäure-Perchlorsäure-Gemisch
- 4) Zentrifugation  
10 min bei 10.000 U/min  
4°C (Phywe)
- 5) Überführen des Überstandes von 6 ml  
in Schliffzentrifugengläser
- 6) Einstellen auf pH 10 - 10,2  
mit NaOH-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Gemisch
- 7) Hinzufügen von 12 ml  
n-Amylalkohol-Petroläther-Gemisch  
Schütteln: 20 min bei 60 U/min
- 8) Zentrifugation  
10 min bei 3.000 U/min  
(Labortischzentrifuge)
- 9) 10 ml des Überstandes (organische  
Phase) entnehmen

Um eine möglichst optimale Wiederfindung zu erreichen, wurde eine 2. Extraktion angeschlossen:

- 10) Zugabe von 10 ml n-Amylalkohol-Petroläther-  
Gemisch zur wässrigen Phase  
Schütteln: 20 min bei 60 U/min

- 11) Zentrifugation  
10 min bei 3.000 U/min
- 12) 10 ml des Überstandes  
(organische Phase) entnehmen

Nach diesen 2 Extraktionen wird die Rückextraktion in die wässrige Phase vorgenommen:

- 13) Nach Vereinigung der organischen  
Phasen (insgesamt 20 ml)  
Zugabe von 3 ml Tris-Puffer (pH 7)  
Schütteln: 15 min bei 60 U/min
- 14) Zentrifugation  
10 min bei 3.000 U/min

Das p-Hydroxy-Amphetamin wechselt bei einem pH 7 in die wässrige Phase hinüber.

- 15) Entnahme von 2,5 ml  
der wässrigen Phase

Eine 2. Extraktion wird durchgeführt.

- 16) Nach Vereinigung der wässrigen  
Phasen (insgesamt 5 ml)  
Zugabe von 0,2 ml 6 N NaOH  
und 0,4 ml Folin-Ciocalteus-Reagens  
Umschütteln
- 17) Messung der Extinktion nach 18 Std.  
bei 770 nm in Küvetten von 2 cm  
Schichtdicke gegen den Leerwert

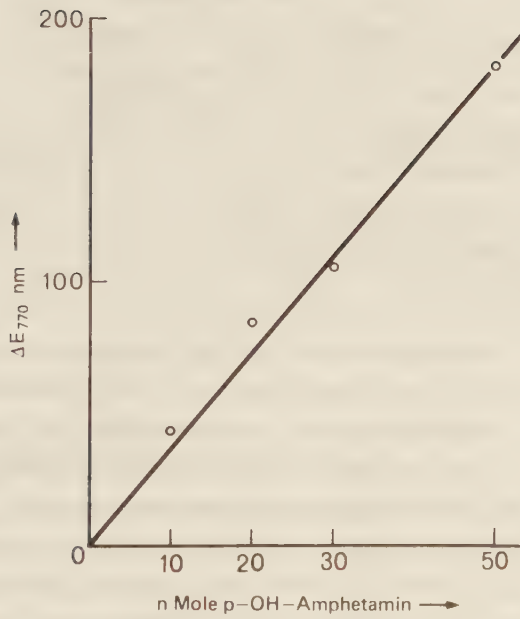


Abb. 3: *p*-OH-Amphetamin-Eichkurve

Beim Leerwert entfiel die Inkubation des Ansatzes.

Die quantitative Bestimmung von p-Hydroxy-Amphetamin erfolgte anhand einer aufgestellten Eichkurve (Abb. 3).

Die erhaltenen nMole p-Hydroxy-Amphetamin wurden auf mg Protein und Minute Inkubationszeit umgerechnet.

Die Wiederfindung von p-Hydroxy-Amphetamin durch diese Extraktionsmethode beträgt etwa 90 %.

#### 4.3 Bestimmung von Äthanol im Blut

Äthanol wird durch Oxydation unter Beteiligung von Alkoholdehydrogenase (ADH) als Katalysator und des Coenzyms NAD als Wasserstoffakzeptor in der Leber zu Acetaldehyd abgebaut und dieser über Essigsäure zu Acetyl-CoA verstoffwechselt, das zum größten Teil in den Zitronensäurezyklus eingeht (60).

Bei der von BÜCHER und REDETZKI (4) entwickelten enzymatischen Bestimmungsmethode wird Äthanol mit Hilfe der ADH zu Acetaldehyd oxydiert und gleichzeitig NAD zu  $\text{NADH}_2$  reduziert. Dabei entsteht eine Absorption bei 340 nm mit einem spezifischen Extinktionskoeffizienten von  $6,22 \cdot 10^6 \text{ cm}^2/\text{g}$ . Da die Reaktion stöchiometrisch verläuft, läßt sich aus dem Extinktionszuwachs bei 340 nm die umgesetzte Äthanolmenge berechnen. Allerdings liegt das Gleichgewicht der Reaktion auf der Seite des Äthanols. Um das Reaktionsprodukt Acetaldehyd abzufangen, muß deshalb zum Ansatz Semicarbacid hinzugefügt werden. Die Reaktion verläuft optimal bei pH 8,7. Das Coenzym wird im Überschuß hinzugegeben.

Von den mit Äthanol behandelten Tieren wurde zu verschiedenen Zeiten Blut in heparinisierten Reagensgläsern aufgefangen.

0,5 ml Blut werden in Zentrifugengläser pipettiert und 4 ml 0,33 N Perchlorsäure hinzugegeben. Nach Zentrifugation des Gemisches in einer Labortischzentrifuge (Ecco, Typ E II, 10) bei 3.000 U/min für 5 min wird 0,1 ml des Überstandes für die Bestimmung verwendet:

Ansatz in Reagensgläser pipettieren:

0,1 ml Überstand

4,8 ml Na-Pyrophosphat-Puffer, pH 8,7

(Lösung aus 4,5 g Na-Pyrophosphat  
und 0,5 g Semiärcarbacidhydrochlorid  
ad 100 ml aqua dest.)

0,1 ml 24 mM NAD (1,85 mg  $\beta$ -NAD, freie Säure),  
Boehringer

0,02 ml ADH (Lösung aus 1 Vol. ADH-Suspension  
- 30 mg Protein/ml, 200 U/mg -  
und 9 Vol. aqua dest.), Boehringer

Mischen

Inkubationsdauer: 25 min bei 37°C

Danach Extinktion der Proben im Spektralphotometer bei 340 nm in Küvetten von 1 cm Schichtdicke gegen den Leerwert messen.

Der Leerwert enthält die im Ansatz aufgeführten Lösungen und an Stelle des Überstandes 0,1 ml Perchlorsäure.

Um die Äthanolkonzentration im Blut in mg/ml ( $\frac{^{\circ}}{_{00}}$ ) bestimmen zu können, diente als Bezugssystem eine Eichkurve, die aus ermittelten  $\Delta E$ -Werten von bekannten, dem Bestimmungsansatz beigegebenen Äthanol-Uvasol-Mengen aufgestellt wurde (Abb. 4).

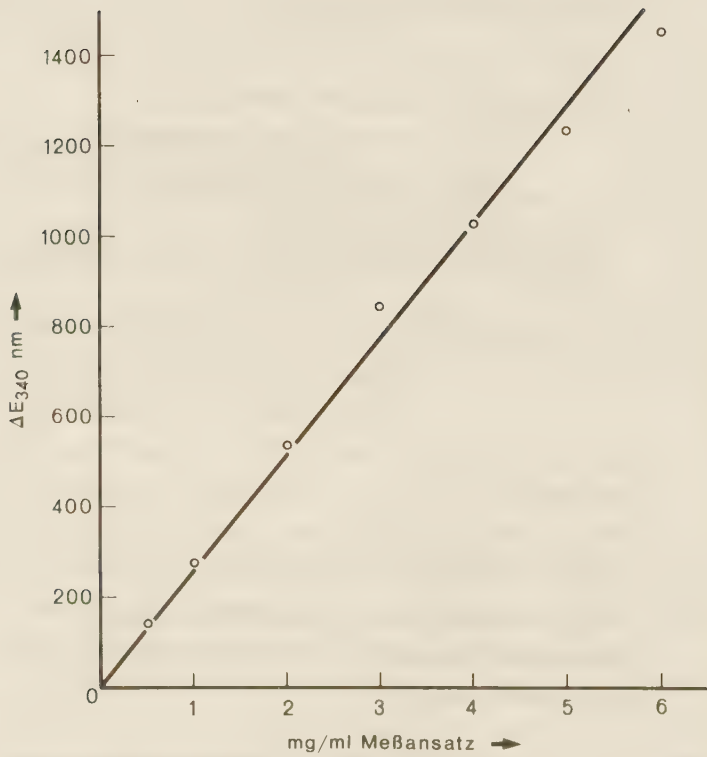


Abb. 4: Äthanol- Eichkurve

## 5. Statistische Auswertung

- a) Die Darstellung der Meßergebnisse erfolgte durch den Mittelwert  $\bar{x}$  und die Standardabweichung  $s$  der Einzelwerte

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2 \cdot \frac{1}{N}}{N - 1}}$$

$x_i$  = Einzelwerte

$N$  = Anzahl der Einzelwerte

- b) Unterschiede zwischen zwei Meßreihen 1 und 2 wurden auf ihre Signifikanz mit Hilfe des t-Tests nach STUDENT geprüft.  $t$  wurde nach folgender Formel berechnet:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{N_1 + N_2}{N_1 \cdot N_2} \cdot \frac{SAQ_1 + SAQ_2}{N_1 + N_2 - 2}}}$$

$$SAQ = \sum (x_i - \bar{x})^2$$

Der zu den berechneten t-Werten gehörende p-Wert wurde aus der in den wissenschaftlichen Tabellen in Dokumenta Geigy befindlichen t-Tafel entnommen. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen zwei Meßreihen angenommen, wenn die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  war.

c) Die Berechnung der Regressionsgeraden aus den Wertepaaren  $(x_i/y_i)$  wurde nach folgender Formel durchgeführt:

$$\text{Steigung} \quad b_{yx} = \frac{S_{yx}}{SAQ_x}$$

$$\text{mit} \quad S_{yx} = \sum x_i \cdot y_i - \frac{\sum x_i \cdot \sum y_i}{N}$$

$$\text{Achsenabschnitt} \quad a_{yx} = \bar{y} - b_{yx} \cdot \bar{x}$$

$$\text{Korrelationskoeffizient} \quad r = \frac{S_{yx}}{\sqrt{SAQ_x \cdot SAQ_y}}$$

d) Zur Prüfung, ob die Steigungen zweier Regressionsgeraden  $y_1 = f(x_1)$  und  $y_2 = f(x_2)$  signifikant verschieden sind, wurde der t-Test herangezogen; t wurde nach folgender Formel berechnet:

$$t = \frac{|b_1 - b_2|}{\sqrt{\frac{S_1 + S_2}{N_1 + N_2 - 4} \cdot \frac{1}{SAQ_{x_1}} + \frac{1}{SAQ_{x_2}}}}$$

$$\text{mit } S_1 = SAQ_{y_1} - \frac{S_{yx_1}^2}{SAQ_{x_1}}$$

$$\text{und } S_2 = SAQ_{y_2} - \frac{S_{yx_2}^2}{SAQ_{x_2}}$$

e) Die Halbwertszeit wurde aus der Gleichung

$$\tau = \frac{0,3014}{b_x}$$

ermittelt (3).

## ERGEBNISSE

=====

### 1. Beeinflussung der Amphetaminmotilität durch Äthanol

Amphetamin erhöht in niedrigen Dosen (0,25 bis 3,0 mg/kg) die motorische Aktivität. Sie äußert sich in einem ständigen Vorwärts- und Rückwärtslaufen sowie Sichaufrichten (42). Nach höheren Amphetamindosen (ab 3 mg/kg) treten stereotypische Bewegungen auf, wobei die horizontale Lokomotorik nicht weiter gesteigert, sondern eher reduziert ist (39, 40). In Abhängigkeit von der Dosis treten stets beide motorischen Phänomene nebeneinander auf. Nach niedrigen Dosen überwiegt die lokomotorische Aktivität, während nach höheren die Stereotypen vorherrschen (39, 42).

Nach Injektion von 1 mg/kg Amphetamin erhöht sich die motorische Aktivität in den ersten 15 min von  $\pm 0$  auf etwa 2100 vom Animex registrierten Impulse, erreicht 30 min später ein Maximum von 3800 Impulsen, um dann in den nächsten 60 min auf 2000 Impulse abzufallen; nach weiteren 60 min ist keine Aktivitätserhöhung mehr nachzuweisen (Abb. 5, Tab. 1).

Nach Injektion von 0,8 g/kg Äthanol i.p. und 1 mg/kg Amphetamin tritt in den ersten 45 min kein Unterschied gegenüber der Aktivitätskurve der Kontrollgruppe mit 1 mg/kg Amphetamin auf (Abb. 5, Tab. 1). Nach weiteren 30 min wird das Maximum mit 4500 Impulsen erreicht; die zu dieser Zeit gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte Lokomotorik bleibt über 90 min erhalten ( $p < 0,05$ ).

Nach Gabe von 3,2 g/kg Äthanol p.o. und 1 mg/kg Amphetamin liegt die motorische Aktivitätserhöhung nach 45 min im

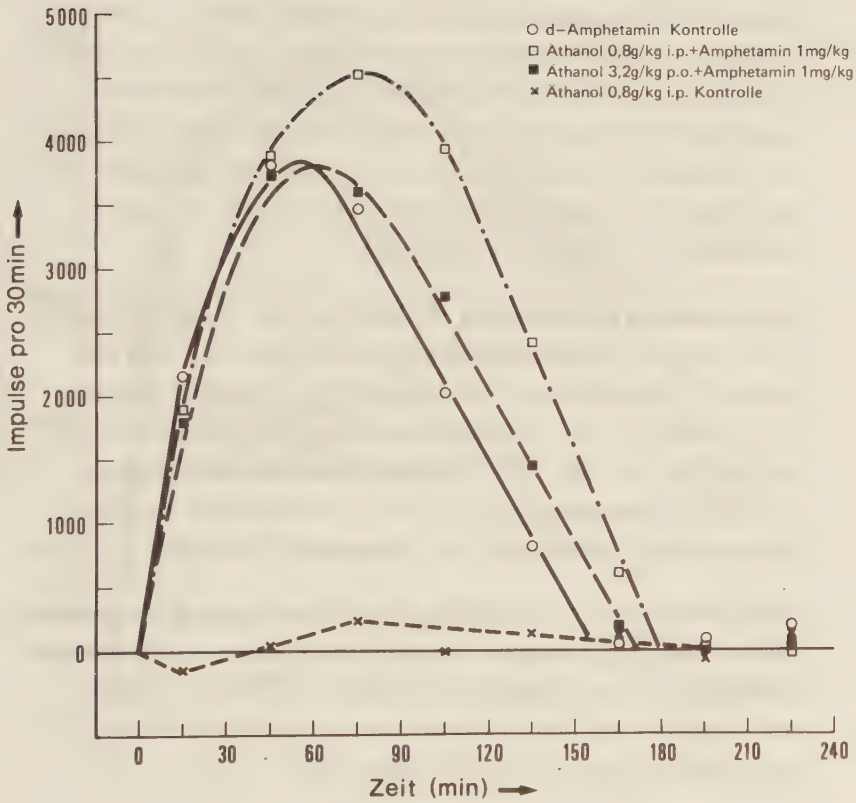


Abb.5: Beeinflussung der Amphetaminmotilität durch Äthanol

Bereich der Kontrollgruppe mit 1 mg/kg Amphetamin. Das Maximum tritt annähernd zur gleichen Zeit auf. Die Abnahme der Aktivität ist gegenüber der Kontrollgruppe gering verzögert, jedoch ohne Verlängerung der Gesamtdauer (Abb. 5, Tab. 1).

Unter 5 mg/kg Amphetamin ist der Effekt gegenüber der Gruppe mit 1 mg/kg Amphetamin verstärkt (Abb. 6, Tab. 1 und 2). Die Aktivitätssteigerung ist jedoch nach 45 min mit 4600 Impulsen schon fast maximal ausgeprägt. Das Maximum mit 4800 Impulsen wird 30 min später erreicht und ist von dem nach 1 mg/kg Amphetamin signifikant verschieden. Die Dauer der Aktivitätssteigerung ist gegenüber 1 mg/kg Amphetamin verlängert ( $p < 0,0005$ ).

Nach Injektion von 0,8 g/kg Äthanol i.p. und 5 mg/kg Amphetamin liegt die Aktivitätszunahme nach 45 min mit 4600 Impulsen im Bereich der Kontrollgruppe mit 5 mg/kg Amphetamin (Abb. 6, Tab. 2). Das Maximum, das zur gleichen Zeit auftritt wie bei der Kontrollgruppe, liegt bei 5000 Impulsen. Die Aktivitätsabnahme ist nach 195 min signifikant verzögert mit geringer Verlängerung der Gesamtzeit ( $p < 0,05$ ).

Nach Gabe von 3,2 g/kg Äthanol p.o. und 5 mg/kg Amphetamin verläuft die Aktivitätskurve annähernd im Bereich der Kontrollgruppe mit 5 mg/kg Amphetamin (Abb. 6, Tab. 2); jedoch nach 195 min ist der Aktivitätsabfall signifikant verzögert mit Verlängerung der Gesamtdauer ( $p < 0,05$ ).

Äthanol (3,2 g/kg p.o.) allein verabreicht, führt zu einer geringfügigen Motilitätserhöhung mit einem Maximum von 400 Impulsen nach 105 min (Abb. 6, Tab. 2).

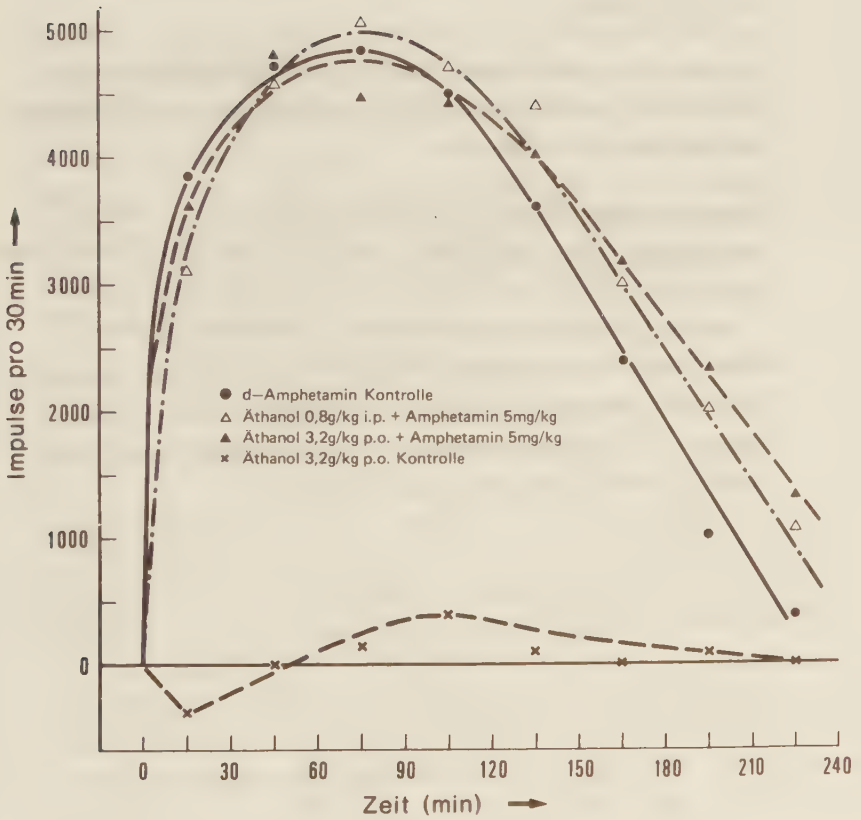


Abb. 6: Beeinflussung der Amphetaminmotilität durch Äthanol

Ein Vergleich der Dosisgruppen miteinander zeigt, daß die Aktivitätskurve mit 0,8 g/kg Äthanol und 5 mg/kg Amphetamin gegenüber der mit 0,8 g/kg Äthanol und 1 mg/kg Amphetamin in den ersten 15 min erhöht ist, der weitere Aktivitätsverlauf weist nur geringere Unterschiede innerhalb der Gruppen auf. Nach 120 min setzt ein signifikant verzögerter Aktivitätsabfall ein mit Verlängerung der Gesamtzeit ( $p < 0,05$ ).

Der nach 0,8 g/kg Äthanol auftretende Aktivitätszuwachs ist nur gering: Nach 75 min wird ein Maximum von 250 Impulsen erreicht (Abb. 5, Tab. 1).

Zusammenfassend läßt sich anhand der auf Abb. 5 und 6 veranschaulichten Aktivitätskurven feststellen, daß eine niedrige Äthanoldosis (0,8 g/kg i.p.) zu einer Verstärkung der nach 1 mg/kg d-Amphetamin auftretenden Aktivitätssteigerung führt, während eine höhere Äthanoldosis (3,2 g/kg p.o.) ohne Effekt ist. Die nach 5 mg/kg hervorgerufene Aktivitätserhöhung wird dagegen durch die beiden Äthanoldosen nicht verstärkt, sondern nur geringfügig verlängert.

## 2. Beeinflussung der Amphetaminstereotypien durch Äthanol

Durch Injektion von d-Amphetamin (3 und 5 mg/kg) werden stereotype Kopf-, Leck- und Fußbewegungen ausgelöst. Das häufig nach noch höheren Amphetamindosen auftretende "Zwangsnagen" wurde bei keinem der Tiere beobachtet.

Nach 3 mg/kg Amphetamin beginnen die Stereotypien nach 20 min mit einer Frequenz von 6/15 sec und enden nach 170 min. Das Maximum liegt bei ca. 60 min p.i. (25/15 sec). Die höhere Dosis (5 mg/kg) bewirkt eine erhebliche Intensivierung der Stereotypien; schon nach 20 min ist die Frequenz 26/15 sec, nach weiteren 50 min nimmt sie bis zu 65/15 sec zu. Nach 180 min sind die stereotypen Bewegungen beendet (Abb. 7, Tab. 3).

Äthanol (3,2 g/kg p.o.) verändert die Amphetaminstereotypien (3 mg/kg) weder qualitativ noch quantitativ. Doch ist die Dauer deutlich verlängert ( $p < 0,005$ ).

3,2 g/kg Äthanol p.o. und 5 mg/kg Amphetamin führt zu einer Verstärkung der Stereotypien gegenüber der Kontrollgruppe mit 5 mg/kg Amphetamin. Sie erreichen einen Maximalwert von 79/15 sec. Auch die Dauer ist verlängert ( $p < 0,0005$ ).

Im Gegensatz zur Motilität führt eine gleichzeitige Gabe von Äthanol zu einer erheblichen Verstärkung und Verlängerung der durch Amphetamin ausgelösten Stereotypien (Abb. 7, Tab. 3).

Abb. 8 (Tab. 4) zeigt die 3 gemessenen Stereotypien einzeln aufgetragen und ihre Häufigkeit nach unterschiedlicher Amphetamindosierung bei gleichzeitiger Äthanolgabe.

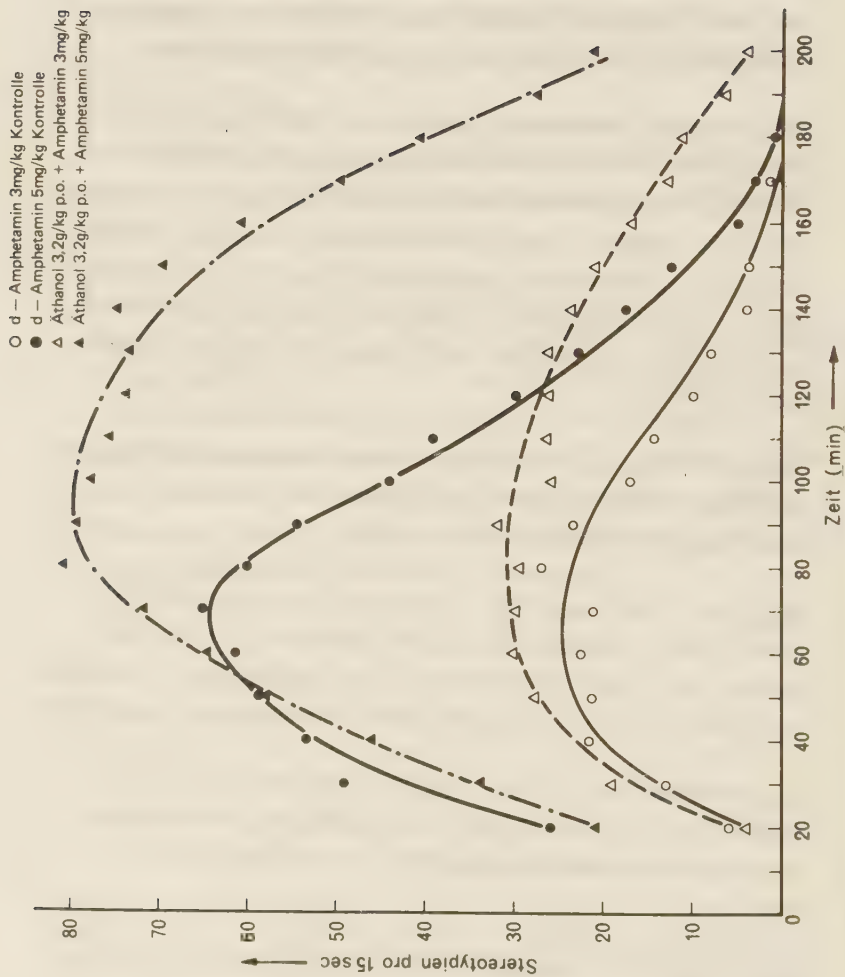


Abb. 7. Beeinflussung der Amphetaminsterotypen durch Äthanol

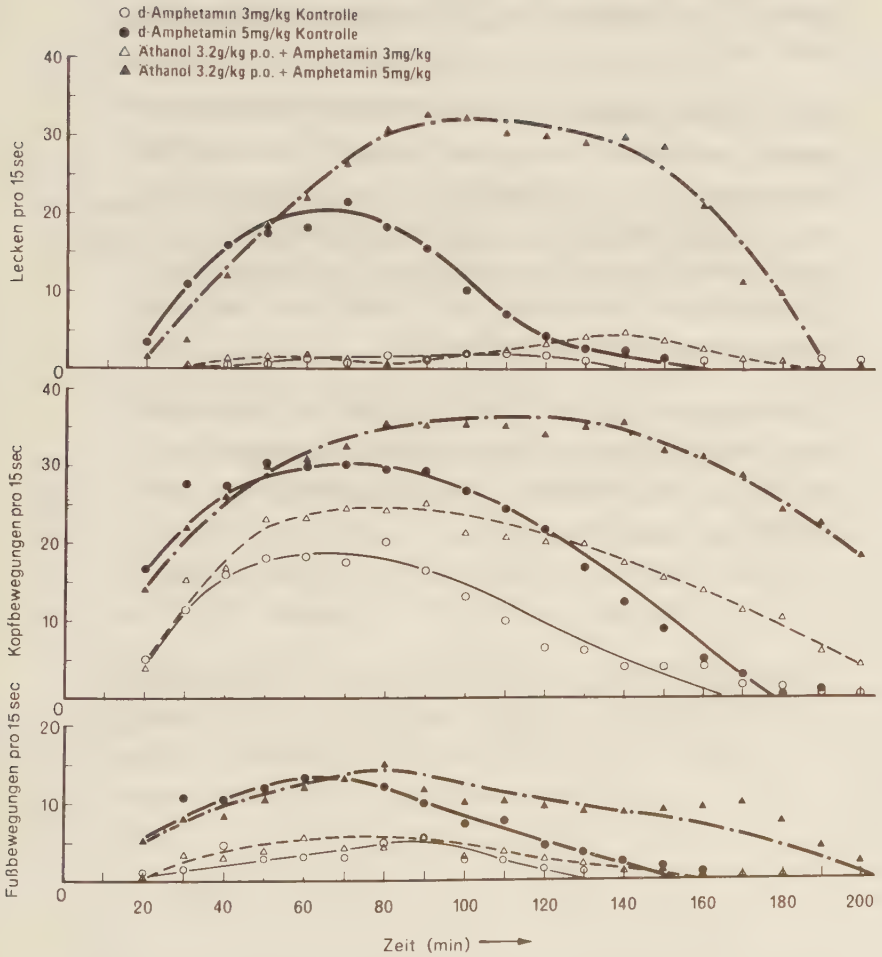


Abb 8: Beeinflussung der verschiedenen Arten von Amphetaminstereotypen durch Äthanol

Nach 3 mg/kg Amphetamin treten vorwiegend Kopfbewegungen auf (maximal bis 19/15 sec); sie werden nach gleichzeitiger Gabe von 3,2 g/kg Äthanol p.o. verstärkt und die Gesamtzeit verlängert ( $p < 0,005$ ), ohne daß dabei auch die Intensität oder Häufigkeit von Fußbewegungen oder Lecken größer wird.

Nach 5 mg/kg Amphetamin werden nicht nur die Kopfbewegungen, sondern auch das Lecken häufiger, Fußbewegungen sind dagegen nicht so ausgeprägt; bei gleichzeitiger Gabe von 3,2 g/kg Äthanol p.o. findet sich nach 80 min eine deutliche Erhöhung von Kopfbewegungen und Lecken und eine Verlängerung der Gesamtzeit ( $p < 0,0005$ ), auch die Fußbewegungen dauern länger an ( $p < 0,05$ ).

In Abhängigkeit von Dosis und Zeit können die Stereotypen durch Äthanol demnach nicht nur global und quantitativ, sondern auch der Anteil der einzelnen Qualitäten verändert werden.

### 3. Beeinflussung der Äthanol-Schlafzeit durch d-Amphetamin

Behandlung mit 5 mg/kg Amphetamin bewirkt eine signifikante Verkürzung ( $p < 0,0005$ ) der Äthanol-Schlafzeit:

Die Kontrolltiere schliefen nach 3,2 g/kg Äthanol i.p.

153 min  $\pm$  18, die Amphetamintiere nur 84 min  $\pm$  7 (Abb. 9, Tab. 5).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß die Äthanolkonzentration im Blut zur Aufwachzeit bei den Kontrolltieren 2,6 ‰, bei den Amphetamintieren dagegen 3,3 ‰ beträgt.

Nach Äthanolgaben von 3,2 g/kg p.o. und 0,8 g/kg i.p. trat bei den Tieren keine Narkose ein.

Während bisher gezeigt wurde, daß Äthanol die erregende Wirkung von Amphetamin auf die Lokomotorik und das extrapyramidale System unter bestimmten Bedingungen synergistisch beeinflusst, besteht für die Beeinflussung der Äthanol-Narkosedauer durch Amphetamin ein deutlicher Antagonismus.

Diese Befunde bestätigen nicht nur erneut, daß Äthanol sowohl erregende als auch dämpfende Effekte auf das ZNS besitzt, sondern in den gewählten Versuchsanordnungen können sie sogar differenziert und quantifiziert werden.

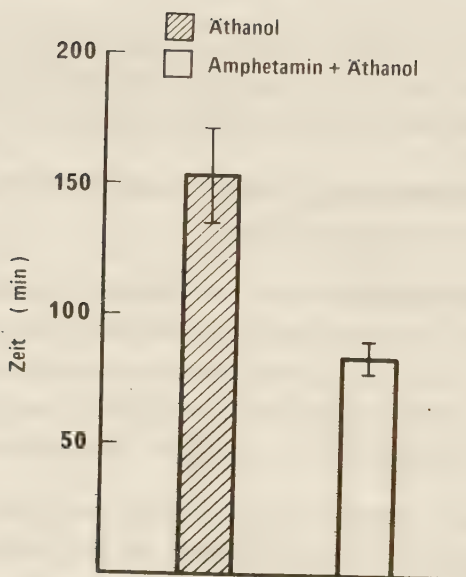


Abb. 9 : Schlafzeit nach 3,2 g / kg Äthanol i.p.  
unter Einfluß von 5 mg/kg d-Amphetamin

#### 4. Konzentration von d-Amphetamin im Blut nach Gabe von Äthanol

Die Verstärkung und besonders die Verlängerung der durch Amphetamin ausgelösten Stereotypen und Motilität ließ vermuten, daß der Effekt auf einer Veränderung der Amphetamin-Elimination durch Äthanol beruht.

CREAVEN et al. (13, 14) konnten in ihren Versuchen eine Verringerung der Amphetamin-Metaboliten (freies und konjugiertes p-Hydroxy-Amphetamin) und eine Erhöhung von unverändertem Amphetamin im Urin von Ratten nach Äthanol nachweisen.

Im vorliegenden Versuch wurde die Konzentration von  $^3\text{H}$ -d-Amphetamin im Blut nach Gabe von 3, 2 g/kg Äthanol p. o. (32 % w/v) bestimmt.

Während der Versuchsdauer wurde der pH des Urins gemessen: Bei den Kontrolltieren lag dieser bei 7, 2 und nach gleichzeitiger Äthanolbehandlung bei 7, 4.

Da die Ausscheidung des unveränderten Amphetamins vom pH des Urins abhängig ist - saurer Urin erhöht die Ausscheidungsrate -, würde ein schwankender pH die Elimination beeinflussen (15).

Die in der Zeit von 30 bis 360 min ermittelten Werte der Amphetaminkonzentrationskurven bilden in halblogarithmischer Darstellung Geraden (Abb. 10, Tab. 6). Die Halbwertszeit beträgt 67 min; bei gleichzeitiger Gabe von 3, 2 g/kg Äthanol p. o. tritt eine signifikante Verlängerung der Halbwertszeit um 24 min auf 91 min ein ( $p < 0,0025$ ).

Da die durch Äthanol verzögerte Amphetamin-Elimination nicht durch Änderung des Urin-pH zum alkalischen Bereich

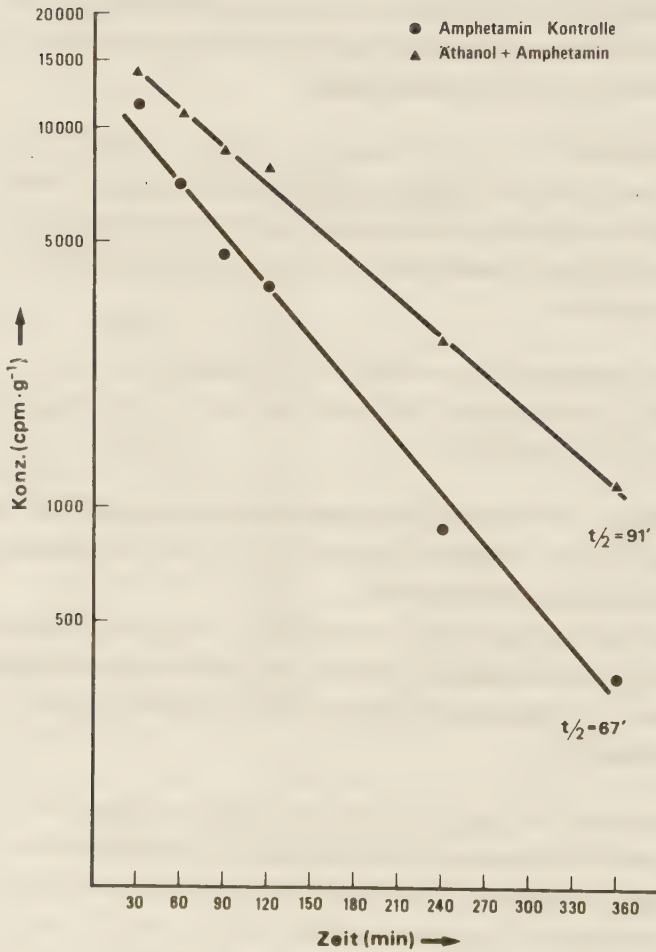


Abb.10: Regressionsgeraden der Elimination von 5 mg/kg d-Amphetamin im Blut nach Behandlung mit 3,2 g/kg Äthanol p.o.

hin hervorgerufen wird und wahrscheinlich nicht auf eine Verschiebung von Amphetamin innerhalb der Verteilungsräume zurückzuführen ist, könnte die Beeinflussung der Elimination auf der Hemmung des Amphetamin-Abbaus durch Äthanol beruhen.

Diese Annahme wurde durch d-Amphetamin-p-Hydroxylierungsversuche in vitro durch Lebermikrosomen geprüft.

5. p-Hydroxylierung von d-Amphetamin durch  
Lebermikrosomen unter Einfluß von Äthanol

Der Hauptabbauweg von d-Amphetamin bei der Ratte läuft über die p-Hydroxylierung.

Außer den Mikrosomen sind an der Metabolisierung von Amphetamin zu einem geringen Teil auch die Mitochondrien beteiligt, da in ihnen ebenfalls p-Hydroxy-Amphetamin nachgewiesen wurde (48). Diese Aktivität wurde vernachlässigt.

Abb. 11 (Tab. 7) zeigt die Hemmung der mikrosomalen Amphetamin-Hydroxylierung durch Äthanol; es wurden die Reziprokwerte der eingesetzten Substratkonzentrationen gegen die Reziprokwerte der pro Minute und mg Protein gebildeten nMole p-Hydroxy-Amphetamin aufgetragen (Diagramm nach Lineweaver-Burk). Die einzelnen Punkte in dem Diagramm bilden die Mittelwerte aus zwei Inkubationsansätzen.

Die so erhaltenen Geraden schneiden die Ordinate beim Reziprokwert der Sättigungsgeschwindigkeit ( $V_{\max}$ ) und die Abszisse beim Reziprokwert der Michaelis-Konstanten ( $K_M$ ), die die Substratkonzentration angibt, bei der das Enzym zur Hälfte gesättigt ist und bei der der Umsatz mit halbmaximaler Geschwindigkeit verläuft.

Der für Amphetamin ermittelte  $K_M$ -Wert beträgt  $0,9 \cdot 10^{-4}$  M und entspricht annähernd dem von ROMMELSPACHER et al. (48) angegebenen  $K_M$  von  $1,5 \cdot 10^{-4}$  M. Äthanol hemmt in niedriger Konzentration ( $0,15 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$ ) die Amphetamin-Hydroxylierung kompetitiv, bei höherer ( $0,3 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$ ) findet sich eine gemischte Hemmung. Die Inhibitorkonstante ( $K_I$ ) beträgt für  $0,15 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$  Äthanol 3,76 mM.

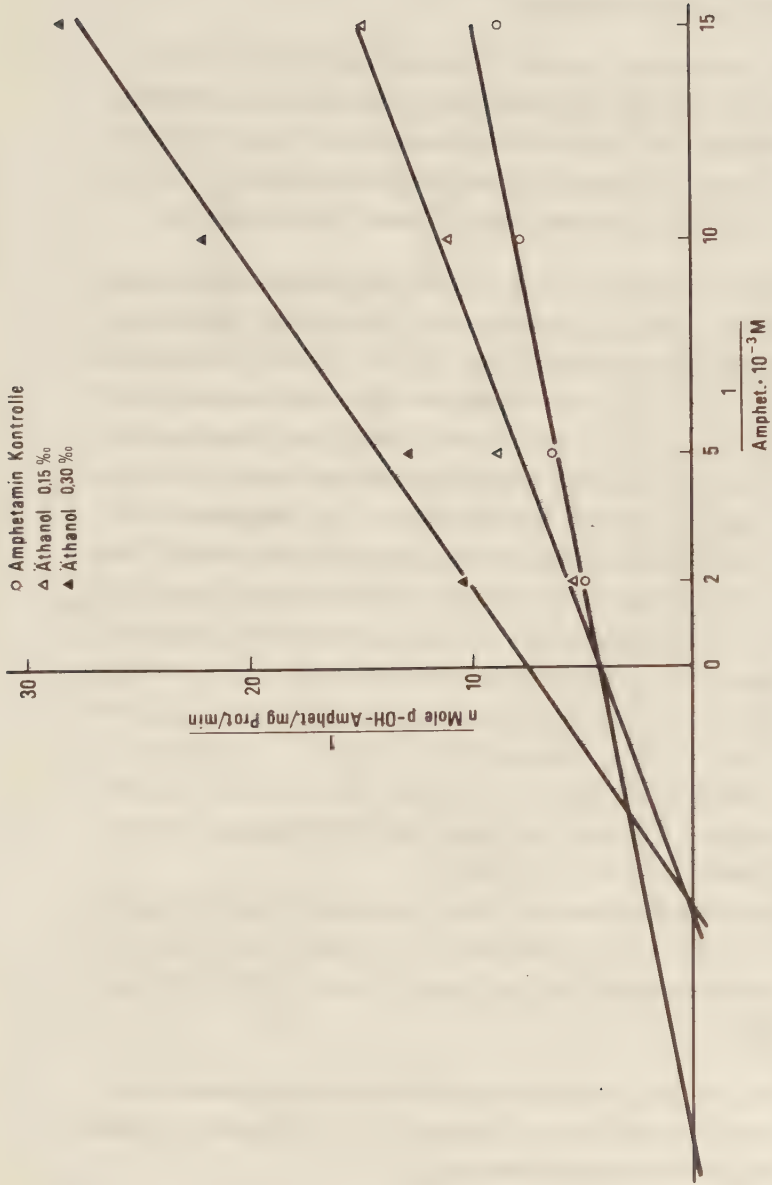


Abb. 11: Hemmung der mikrosomalen Amphetaminhydroxylierung durch Äthanol

## 6. Konzentration von Äthanol im Blut nach Gabe von d-Amphetamin

Um festzustellen, welche Äthanolkonzentration zu einer bestimmten Zeit vorhanden ist, bei der Amphetamineffekte verstärkt sind, und ob diese Konzentration die bei der Hemmung der Amphetaminhydroxylierung eingesetzten  $0,15 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$  oder  $0,3 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$  erreicht, wurde Äthanol im Blut bestimmt.

Bei den auf Abb. 12 (Tab. 8) gezeigten Äthanolkonzentrationskurven wurde  $3,2 \text{ g/kg}$  Äthanol ( $32 \text{ } \%$  w/v) p.o. verabreicht. Bei der Kontrollgruppe findet sich nach 30 min eine Konzentration von  $1,3 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$ ; der Anstieg der Kurve bis zu einem Maximum von  $1,84 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$  bei 60 min deutet auf ein Überwiegen der Resorption gegenüber der Elimination hin; danach ist die Resorption weitgehend abgeschlossen und die abfallende Kurve gibt annähernd die Eliminationsgeschwindigkeit wieder. Nach 150 min beträgt die Äthanolkonzentration im Blut noch  $0,8 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$ . Bei gleichzeitiger Gabe von  $5 \text{ mg/kg}$  Amphetamin liegt die Äthanolkonzentration im Blut deutlich unter der Kontrollkurve. Nach 30 min beträgt die Äthanolkonzentration  $0,94 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$ , nach 60 min  $1,32 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$  und nach 150 min  $0,3 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$ . Da die Eliminationsgeschwindigkeit des Äthanols unter Amphetamin nicht verzögert ist, wird unter angewandten Bedingungen Äthanol offenbar schlechter resorbiert.

Nach dem Maximum bei 60 min verlaufen die beiden Kurven um 45 min parallel zueinander verschoben, so daß die Eliminationsgeschwindigkeit bei beiden Gruppen  $0,68 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}/\text{h}$  beträgt.

Abb. 13 (Tab. 9 und 10) zeigt die Regressionsgeraden der Äthanolkonzentration im Blut nach i. p. -Applikation bei gleichzeitiger Amphetaminbehandlung.



Abb. 12 Athanolkonzentration im Blut nach 3,2g/kg Athanol p.o. unter Behandlung von 5mg/kg d-Amphetamin

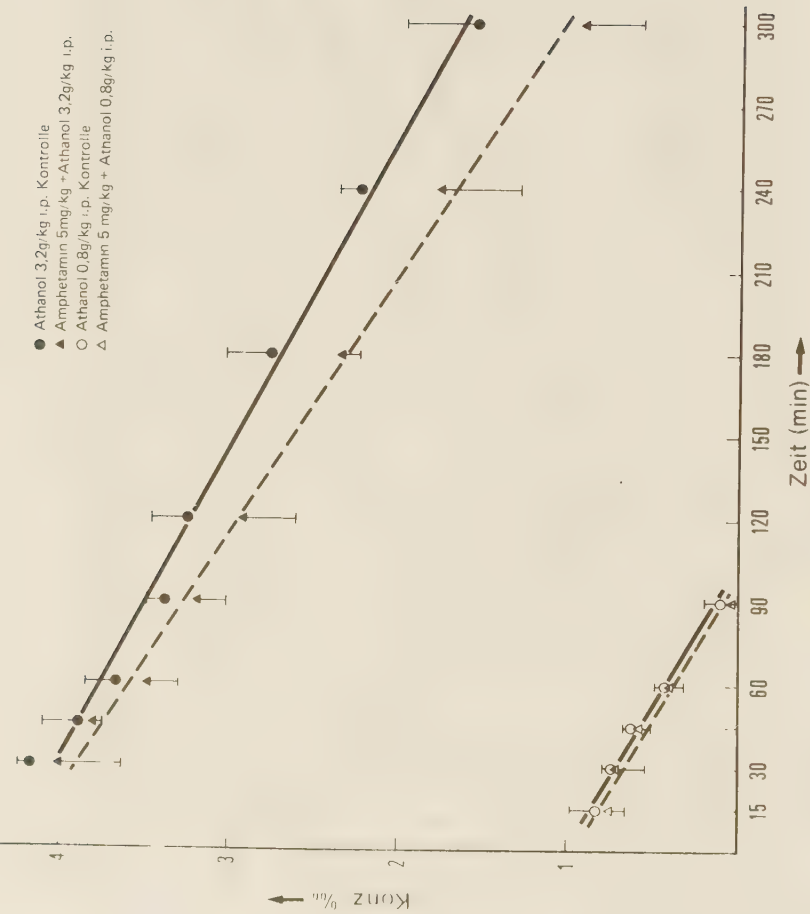


Abb. 13: Regressionsgeraden der Elimination von Äthanol im Blut nach Behandlung mit d-Amphetamin

Nach 0,8 g/kg Äthanol i.p. beträgt die Konzentration im Blut nach 15 min  $0,86 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$  und fällt bis auf  $0,14 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$  nach 90 min ab. Durch gleichzeitige Gabe von 5 mg/kg Amphetamin werden die Werte kaum verändert. Die Eliminationsgeschwindigkeit beträgt  $0,58 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}/\text{h}$ .

Nach 3,2 g/kg Äthanol i.p. bilden die in der Zeit von 30 bis 300 min gemessenen Werte annähernd eine Gerade. Die 5-, 10- und 15-Minuten-Werte wurden bei der Berechnung der Regressionsgeraden nicht berücksichtigt, da die Umverteilung zwischen Blut und Gewebe noch nicht beendet war. Nach 30 min wird bei der Kontrollgruppe eine Konzentration von  $4,0 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$  gemessen. Sie beträgt nach 300 min noch  $1,64 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$ . Die Eliminationsgeschwindigkeit wurde mit  $0,53 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}/\text{h}$  berechnet. Nach 5 mg/kg Amphetamin beträgt die Konzentration im Blut nach 30 min  $3,9 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$  und fällt bis zu einem Wert von  $1,04 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}$  nach 300 min ab. Die Eliminationsgeschwindigkeit nach Amphetamin beträgt  $0,63 \text{ }^{\circ}/_{\text{oo}}/\text{h}$  und ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p < 0,005$ ).

Der Abfall der Äthanolkonzentration im Blut erfolgt im Gegensatz zu fast allen Pharmaka nicht exponentiell, sondern linear in Abhängigkeit von der Zeit (10, 46).

Die nach i.p.-Gabe von Äthanol ermittelten Eliminationsgeschwindigkeiten stimmen im Prinzip mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (19, 24, 34, 46), während die Eliminationsrate nach p.o. verabreichtem Äthanol höher liegt als die in der Literatur angegebenen (34, 52).

## DISKUSSION

=====

Die zentralen Wirkungen von Amphetamin führen bei Ratten - neben der Verminderung der Nahrungsaufnahme und Veränderung der Körpertemperatur - zu einer Erregung, die sich in einer Steigerung der Lokomotorik und exploratorischen Aktivität sowie nach höheren Dosen in dem Auftreten von Stereotypen äußert (38, 39, 42).

Diese Effekte werden durch Stimulierung der zentralen Noradrenalin- und Dopamin-Rezeptoren über mehrere Mechanismen ausgelöst:

- a) Freisetzung von vorwiegend neu synthetisierten Katecholaminen aus dem extragranulären Pool der Noradrenalin- und Dopamin-Neurone (8, 21, 22, 33).
- b) Blockierung der Wiederaufnahme der Katecholamine durch die neuronale Zellmembran (7, 22, 23).
- c) Hemmung der Monaminoxydase (MAO), die sich in einer Verschiebung des Abbaus von der Desaminierung zugunsten der O-Methylierung und in einer Erhöhung von Normetanephrin zeigt (22, 23).
- d) Direkte Wirkung auf noradrenerge postsynaptische Rezeptoren im Gehirn (53, 54, 57).

Ausschlaggebend dafür, ob die Lokomotorik bzw. exploratorische Aktivität oder Stereotypen überwiegen, ist das Verhältnis von Noradrenalin-/Dopamin-Rezeptor-Stimulation. Bei vermehrter Stimulierung der Noradrenalin-Rezeptoren herrscht die erhöhte lokomotorische und exploratorische Aktivität vor; überwiegt dagegen die Aktivität der Dopamin-Rezeptoren,

stehen Stereotypien im Vordergrund der Symptomatik (1, 2, 21, 43, 50). Behandlung von Ratten mit  $\alpha$ -Methyl-p-Tyrosin, einem Hemmstoff der Tyrosin-Hydroxylase, antagonisiert, als Folge der Unterdrückung der Synthese von endogenen Katecholaminen in zentralen noradrenergen und dopaminergen Neuronen, beide Effekte (16, 27, 45, 56). Durch Zufuhr von l-DOPA kann der Block überspielt werden, so daß die Amphetamineffekte wieder auftreten (38, 42, 61).

Verschiedene Autoren, die das Verhalten unter Äthanolbehandlung oder in Kombination mit anderen Pharmaka untersuchten, fanden, daß Äthanol in geringen Dosen die spontane lokomotorische Aktivität bei Ratten und Mäusen erhöht (5, 6, 18, 44, 58). Da der Effekt jedoch nach Gabe von  $\alpha$ -Methyl-p-Tyrosin verschwindet, wird vermutet, daß auch der Stimulationsmechanismus des Äthanols vom Vorhandensein neu synthetisierter zentraler Katecholamine abhängt (6, 11). Darüber hinaus konnten CARLSSON et al. (9) nachweisen, daß Äthanol die endogene NoradrenalinKonzentration im Gehirn schon nach zwei Stunden um 12 % und eine bis zwei Stunden später um 15 % senkt, während der Dopaminspiegel nur gering beeinflußt wird.

Nach den eigenen Ergebnissen ist der synergistische Effekt des Äthanols auf die Amphetaminmotilität im Vergleich zu dem auf die Stereotypien gering.

Nach 0,8 g/kg i.p. wie auch nach 3,2 g/kg Äthanol p.o. allein gegeben kommt es gegenüber den mit 0,9 %iger NaCl-Lösung behandelten Tieren zu keiner signifikanten Erhöhung der motorischen Aktivität. Die durch 1 mg/kg Amphetamin ausgelöste Aktivitätssteigerung wird durch 0,8 g/kg Äthanol i.p. signifikant verstärkt und verlängert; eine Dosis

von 3,2 g/kg p.o. beeinflusst die Amphetaminmotilität nicht. Die nach 5 mg/kg Amphetamin registrierte Aktivität wird weder durch 0,8 g/kg Äthanol i.p. noch durch 3,2 g/kg Äthanol p.o. verstärkt, allenfalls geringfügig verlängert. In Kombination mit 1 mg/kg Amphetamin wird die minimal erregende Wirkung des Äthanols durch einen additiven Effekt deutlich erkennbar. Nach 5 mg/kg Amphetamin kann die psychomotorische Erregbarkeit nicht mehr gesteigert werden, so daß der zentral erregende Effekt von 0,8 g/kg Äthanol i.p. nicht mehr zum Ausdruck kommt. Bei der Äthanoldosis von 3,2 g/kg p.o. ist die Äthanolkonzentration im Blut zum Zeitpunkt der gesteigerten Amphetaminmotilität höher, so daß die dämpfende Komponente überwiegt, andererseits noch nicht so hoch, um den Amphetamineffekt antagonistisch zu beeinflussen.

LEONARD und WISEMAN (30) untersuchten die exploratorische Aktivität bei Ratten mit dem Y-maze-Test und kamen zu folgendem Ergebnis: Amphetamin führt dosisabhängig zur Erhöhung der Exploration; auch Äthanol in Dosen bis zu 0,1 g/kg steigert diese Aktivität. Eine Kombination von 4 mg/kg Amphetamin mit ansteigenden Dosen von Äthanol bewirkte jedoch keine merkliche Erhöhung der exploratorischen Aktivität.

Andere vergleichbare Untersuchungen über die Beeinflussung der Amphetamin-Lokomotorik durch Äthanol liegen in der Literatur nicht vor.

Die Untersuchungen von RUSHTON und STEINBERG (49) mit Amylobarbital, das wie Äthanol sedierende und narkotische Wirkungen hat, zeigten eine Verstärkung der durch Amphetamin erhöhten Exploration. Bis zu einer Dosis von 30 mg/kg wirkt Amylobarbital selbst aktivierend.

Die Amphetamin-Stereotypien sind in starkem Maße von der Dosis und damit vom Ausmaß der Dopamin-Rezeptor-Stimulation im Neostriatum abhängig (21). Stereotype Bewegungen, die durchschnittlich nach 3 mg/kg d-Amphetamin und höheren Dosen innerhalb von 20 bis 30 Minuten p.i. für zwei bis drei Stunden auftreten, sind in Abhängigkeit vom Grad der Stimulierung gekennzeichnet von zunächst Vorwärtsgehen, dann kontinuierlich Schnüffeln sowie Kopfbewegungen und schließlich Lecken oder Nagen (37, 39, 41).

Durch veränderte Umweltfaktoren kann das Muster der Amphetamin-Stereotypien beeinflusst werden (63).

Die durch Amphetamin induzierten Kopf-Stereotypien wurden zuerst von SCHELKUNOV (51) beobachtet und später auch von anderen Autoren beschrieben (32, 41).

In den eigenen Untersuchungen trat das Lecken erst nach 5 mg/kg d-Amphetamin auf.

RANDRUP und MUNKVAD (42) beobachteten nach höheren d-Amphetamindosen (5 mg/kg), daß in der Mittelphase, wenn die Stereotypien mit maximaler Intensität auftreten, die normalen Aktivitäten - wie Vorwärtslokomotion, stationäre Bewegungen wie Putzen (grooming) und Sichaufrichten (rearing) - völlig unterdrückt sind; dagegen sind in der Anfangsphase Vorwärtslokomotion und Sichaufrichten sogar erhöht, während die Putzbewegungen sofort abnehmen. In der Schlußphase mit abnehmender Intensität der Stereotypien setzen die normalen Aktivitäten allmählich wieder ein, zuerst Vorwärtslokomotion und Sichaufrichten, später die Putzbewegungen. In der Mittelphase, wenn jegliche Lokomotion unterdrückt ist, kommt es demnach zur "Fixierung" der Tiere.

Daher kann die Lokomotorik nach 5 mg/kg Amphetamin auch gegenüber der nach 1 mg/kg Amphetamin nicht wesentlich gesteigert werden.

Ein Einfluß von Äthanol auf die durch Amphetamin hervorgerufenen Stereotypen ist in der Literatur bisher noch nicht beschrieben.

In der vorgelegten Untersuchung werden die stereotypen Bewegungen durch 3,2 g/kg Äthanol p.o. signifikant verstärkt und ihre Gesamtdauer verlängert. Dieser Effekt läßt sich zum Teil durch Hemmung der Amphetaminhydroxylierung unter Äthanol erklären. Zum Zeitpunkt des maximalen Effekts (nach 80 Minuten) beträgt die Äthanolkonzentration  $1,1 \frac{^{\circ}}{_{00}}$ . Nach in vitro Versuchen hemmen aber schon  $0,15 \frac{^{\circ}}{_{00}}$  Äthanol die Amphetaminhydroxylierung kompetitiv mit einer Hemmkonstanten von 3,76 mM. Eine weitere Verstärkung der Stereotypen muß trotz maximaler Hemmung nicht vorhanden sein.

CREAVEN et al. (14) zeigten in ihren Untersuchungen, daß nach 1 g/kg und 3 g/kg Äthanol p.o. noch nach 6 und sogar nach 12 Stunden p-Hydroxy-Amphetamin im Urin gegenüber den nur mit Amphetamin behandelten Tieren signifikant erniedrigt ist, auch wenn Äthanol im Blut nur noch in Spuren nachweisbar ist.

Demzufolge ist eine Verlängerung des Effektes in jedem Fall zu erwarten.

Die Annahme von EGGLETON (17), daß nach Äthanolbelastung der Urin-pH absinkt, wobei die Ausscheidung der unveränderten Substanz sich erhöhen müßte (15), konnte von CREAVEN und BARBEE (13) nicht bestätigt werden. Auch in den eigenen Untersuchungen blieb der pH des Urins unter Äthanol konstant.

Demzufolge ist auch die verlängerte Halbwertszeit des Amphetamins unter Äthanol durch Hemmung des Abbaus zu erklären.

CREAVEN et al. (13, 14) haben in Übereinstimmung mit den eigenen in vitro Versuchen gefunden, daß unter Äthanolbehandlung im Urin relativ mehr unverändertes Amphetamin und

weniger freies und konjugiertes p-OH-Amphetamin vorhanden sind.

Auch das Argument, die Wechselwirkung von Amphetamin und Äthanol verläuft nicht einseitig in Richtung einer Störung des Amphetaminstoffwechsels, sondern auch Äthanol wird bei gleichzeitiger Gabe von Amphetamin in seiner Kinetik verändert, ist im Endeffekt nicht von Bedeutung. Es kommt zwar zu einer verminderten Resorption (Abb. 12) und bei höherer Dosierung auch zu einer geringfügigen Beschleunigung der Elimination (Abb. 13). Doch reicht die Äthanolkonzentration aus, um die Verlängerung der Amphetaminwirkungen durch eine verminderte Elimination zu erklären. Unter 3,2 g/kg Äthanol p.o. ist zwar nach 180 Minuten Äthanol nicht mehr sicher nachweisbar, so daß zu diesem Augenblick auch eine Hemmung des Abbaus nicht mehr vorhanden sein kann, doch läßt sich aus der Abb. 10 (Tab. 6) entnehmen, daß die Konzentration des Amphetamins noch wesentlich höher ist als bei Tieren, die keinen Alkohol bekommen haben. Für den Effekt ist jedoch die Amphetaminkonzentration entscheidend.

Die Verkürzung der Äthanolnarkose durch Amphetamin kann nicht durch eine veränderte Äthanolkinetik erklärt werden, zumal die Äthanolkonzentration im Blut zur Aufwachzeit bei den mit Amphetamin behandelten Tieren höher ist als bei den Kontrolltieren. Der schlafverkürzende Effekt beruht demnach auf einem zentral gesteuerten Mechanismus, der die depressive Wirkung des Äthanols durch den erregenden Effekt von Amphetamin antagonisiert.

## ZUSAMMENFASSUNG

=====

In der vorliegenden Arbeit wurde folgenden Fragen nachgegangen:

- 1) Führen d-Amphetamin und Äthanol zu einer gegenseitigen Beeinflussung ihrer pharmakologischen Wirkungen?
- 2) Läßt sich die Modifizierung der pharmakologischen Effekte durch eine veränderte Kinetik erklären?
- 3) Können die Ergebnisse der Eliminationskinetik durch in vitro Versuche bestätigt werden?

Mit dem Animex Activity-Meter wurde die durch d-Amphetamin gesteigerte Lokomotorik an Ratten gemessen. Eine Dosis von 0,8 g/kg Äthanol i.p. führt zu einer signifikanten Verstärkung und Verlängerung der durch 1 mg/kg d-Amphetamin hervorgerufenen lokomotorischen Aktivitätserhöhung. Die nach 5 mg/kg d-Amphetamin erhöhte Aktivität wird durch 0,8 g/kg Äthanol i.p. sowie durch 3,2 g/kg Äthanol p.o. nur geringfügig verlängert.

Höhere Dosen von d-Amphetamin steigern nicht weiter die Lokomotorik, sondern führen zu stereotypen Kopf-, Leck- und Fußbewegungen. Die Stereotypen nach 5 mg/kg d-Amphetamin werden durch 3,2 g/kg Äthanol p.o. erheblich verstärkt und verlängert.

Die narkotische Wirkung von Äthanol wurde an der Schlafzeit gemessen. Nach 3,2 g/kg Äthanol i.p. schliefen die Tiere 153 min; gleichzeitige Gabe von 5 mg/kg d-Amphetamin verkürzt diese Zeit um 69 min. Der schlafverkürzende Effekt

des Amphetamins beruht wahrscheinlich auf einem zentral gesteuerten Mechanismus. Zwar wird die Äthanol elimination im Blut durch Amphetamin beschleunigt, aber die Äthanolkonzentration zur Aufwachzeit ist bei den mit Amphetamin behandelten Tieren höher als bei den Kontrolltieren.

Die Beeinflussung der Amphetaminmotilität und der -Stereotypen durch Äthanol läßt sich durch eine veränderte Amphetamin-kinetik erklären. Die Halbwertszeit der Elimination von d-Amphetamin im Blut wird durch 3,2 g/kg Äthanol p. o. um 24 min verlängert. Diese Verlängerung der Halbwertszeit wird durch Hemmung des Amphetaminabbaus unter Äthanol hervorgerufen. Das in vitro durch Lebermikrosomen gebildete p-Hydroxy-Amphetamin konnte durch eine neu entwickelte photometrische Methode quantitativ bestimmt werden.

Tabelle 1: Mittelwert der aus 5 Einzelmessungen registrierten Impulssummen der Amphetaminmotilität (1 mg/kg) nach Behandlung mit Äthanol

| Kontrollgruppen |                         |                          | Versuchsgruppen                            |                                        |                                                         |
|-----------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Min. p.i.       | d-Amphetamin<br>1 mg/kg | Äthanol<br>0,8 g/kg i.p. | Äthanol<br>0,8 g/kg i.p.<br>+ d-Amphetamin | p gegenüber<br>Amphetamin<br>Kontrolle | Äthanol<br>3,2 g/kg p.o.<br>+ d-Amphetamin<br>Kontrolle |
| 0 - 30          | 2141                    | - 170                    | 1885                                       | n.s.                                   | 1798                                                    |
| 30 - 60         | 3797                    | + 46                     | 3863                                       | n.s.                                   | 3767                                                    |
| 60 - 90         | 3469                    | 252                      | 4504                                       | p < 0,05                               | 3598                                                    |
| 90 - 120        | 2025                    | - 31                     | 3938                                       | p < 0,005                              | 2792                                                    |
| 120 - 150       | 818                     | + 157                    | 2398                                       | p < 0,005                              | 1441                                                    |
| 150 - 180       | 85                      | 122                      | 614                                        | p < 0,05                               | 143                                                     |
| 180 - 210       | 35                      | - 101                    | 22                                         | n.s.                                   | 26                                                      |
| 210 - 240       | 161                     | + 133                    | - 24                                       | n.s.                                   | 100                                                     |

n.s. = nicht signifikant

Tabelle 2 : Mittelwert der aus 5 Einzelmessungen registrierten Impulssummen der Amphetaminmotilität (5 mg/kg) nach Behandlung mit Äthanol

| Min. p. l. | <u>Kontrollgruppen</u>  |                                                     |                            | <u>Versuchsgruppen</u>                            |                                        |                                                   |
|------------|-------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|
|            | d-Amphetamin<br>5 mg/kg | p gegenüber<br>Amphetamin<br>(1 mg/kg)<br>Kontrolle | Äthanol<br>3, 2 g/kg p. o. | Äthanol<br>0, 8 g/kg i. p.<br>+ d-Amphet-<br>amin | p gegenüber<br>Amphetamin<br>Kontrolle | Äthanol<br>3, 2 g/kg p. o.<br>+ d-Amphet-<br>amin |
| 0 - 30     | 3850                    | p < 0, 0025                                         | - 378                      | 3093                                              | n. s.                                  | 3591                                              |
| 30 - 60    | 4713                    | p < 0, 0125                                         | - 5                        | 4570                                              | n. s.                                  | 4756                                              |
| 60 - 90    | 4833                    | p < 0, 005                                          | + 147                      | 5036                                              | n. s.                                  | 4436                                              |
| 90 - 120   | 4462                    | p < 0, 0005                                         | 395                        | 4671                                              | n. s.                                  | 4417                                              |
| 120 - 150  | 3604                    | p < 0, 0005                                         | 112                        | 4414                                              | n. s.                                  | 4005                                              |
| 150 - 180  | 2389                    | p < 0, 0005                                         | 24                         | 2984                                              | n. s.                                  | 3170                                              |
| 180 - 210  | 1015                    | p < 0, 0005                                         | 110                        | 1993                                              | p < 0, 05                              | 2315                                              |
| 210 - 240  | 382                     | p < 0, 01                                           | 27                         | 1056                                              | p < 0, 025                             | 1291                                              |
|            |                         |                                                     |                            |                                                   | n. s.                                  | n. s.                                             |
|            |                         |                                                     |                            |                                                   | n. s.                                  | n. s.                                             |
|            |                         |                                                     |                            |                                                   | n. s.                                  | n. s.                                             |
|            |                         |                                                     |                            |                                                   | n. s.                                  | n. s.                                             |
|            |                         |                                                     |                            |                                                   | p < 0, 05                              | p < 0, 05                                         |
|            |                         |                                                     |                            |                                                   | p < 0, 025                             | p < 0, 025                                        |

Tabell 3: Mittelwert der Amphetaminsereotypien (Kopfbewegungen, Lecken und Fußbewegungen) pro 15 Sekunden nach Behandlung mit Äthanol (n = 9)

| Min. n.t. | Kontrollgruppen      |                      | Versuchsgruppen                                |                                                | p gegenüber Amphetamin (3 mg/kg) Kontrolle | Äthanol 3, 2 g/kg p. o. + d-Amphetamin 5 mg/kg | p gegenüber Amphetamin (5 mg/kg) Kontrolle |
|-----------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|           | d-Amphetamin 3 mg/kg | d-Amphetamin 5 mg/kg | Äthanol 3, 2 g/kg p. o. + d-Amphetamin 3 mg/kg | Äthanol 3, 2 g/kg p. o. + d-Amphetamin 5 mg/kg |                                            |                                                |                                            |
| 20        | 5,7 ± 6,4            | 25,7 ± 12,5          | 4,2 ± 6,4                                      | 20,7 ± 11,6                                    | n. s.                                      | n. s.                                          |                                            |
| 30        | 13,1 ± 3,8           | 49,3 ± 23,9          | 19,2 ± 8,0                                     | 33,7 ± 17,6                                    | p < 0,05                                   | n. s.                                          |                                            |
| 40        | 21,6 ± 10,3          | 53,4 ± 24,4          | 20,7 ± 7,2                                     | 46,2 ± 22,1                                    | n. s.                                      | n. s.                                          |                                            |
| 50        | 21,4 ± 7,3           | 58,9 ± 24,9          | 27,8 ± 9,1                                     | 58,3 ± 26,3                                    | n. s.                                      | n. s.                                          |                                            |
| 60        | 22,6 ± 5,2           | 61,4 ± 27,8          | 30,2 ± 9,0                                     | 64,6 ± 27,0                                    | p < 0,025                                  | n. s.                                          |                                            |
| 70        | 21,1 ± 5,4           | 65,0 ± 25,5          | 29,7 ± 9,4                                     | 72,2 ± 23,3                                    | p < 0,025                                  | n. s.                                          |                                            |
| 80        | 27,1 ± 9,5           | 60,0 ± 24,0          | 29,1 ± 7,4                                     | 81,0 ± 21,0                                    | n. s.                                      | p < 0,05                                       |                                            |
| 90        | 23,4 ± 11,5          | 54,5 ± 19,6          | 32,2 ± 7,8                                     | 79,4 ± 18,5                                    | p < 0,05                                   | p < 0,01                                       |                                            |
| 100       | 17,0 ± 13,7          | 44,2 ± 17,2          | 26,1 ± 9,0                                     | 78,0 ± 16,9                                    | n. s.                                      | p < 0,0005                                     |                                            |
| 110       | 14,4 ± 12,7          | 39,3 ± 16,1          | 26,6 ± 9,2                                     | 75,6 ± 15,7                                    | p < 0,025                                  | p < 0,0005                                     |                                            |
| 120       | 9,8 ± 9,9            | 29,9 ± 16,1          | 26,0 ± 7,0                                     | 73,9 ± 14,9                                    | p < 0,0025                                 | p < 0,0005                                     |                                            |
| 130       | 8,2 ± 8,0            | 23,0 ± 13,3          | 26,3 ± 11,3                                    | 73,5 ± 18,3                                    | p < 0,0025                                 | p < 0,0005                                     |                                            |
| 140       | 4,0 ± 5,2            | 17,7 ± 14,7          | 23,5 ± 11,1                                    | 75,1 ± 20,0                                    | p < 0,0005                                 | p < 0,0005                                     |                                            |
| 150       | 3,8 ± 4,9            | 12,3 ± 11,7          | 20,8 ± 10,8                                    | 69,5 ± 21,0                                    | p < 0,0005                                 | p < 0,0005                                     |                                            |
| 160       | 5,3 ± 7,9            | 5,3 ± 7,4            | 17,2 ± 9,8                                     | 61,6 ± 24,8                                    | p < 0,005                                  | p < 0,0005                                     |                                            |
| 170       | 2,1 ± 4,9            | 2,9 ± 3,7            | 13,0 ± 8,7                                     | 49,6 ± 23,2                                    | p < 0,0025                                 | p < 0,0005                                     |                                            |
| 180       | 1,3 ± 4,0            | 0,7 ± 1,4            | 11,6 ± 7,6                                     | 40,9 ± 26,2                                    | p < 0,0025                                 | p < 0,0005                                     |                                            |
| 190       | 2,1 ± 5,0            | 0,9 ± 2,0            | 6,4 ± 4,7                                      | 27,4 ± 13,9                                    | p < 0,05                                   | p < 0,0005                                     |                                            |
| 200       | 2,0 ± 4,6            | 0                    | 4,2 ± 3,6                                      | 21,0 ± 13,7                                    | n. s.                                      |                                                |                                            |

Tabelle 4: Mittelwert der Arten von Amphetaminsterotypen pro 15 Sekunden nach Behandlung mit Äthanol (n = 9)

I. Kopfbewegungen

| Min. p.i. | Kontrollgruppen         |                         | Versuchsgruppen                                       |                                                     |                                                       |                                                     |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|           | d-Amphetamin<br>3 mg/kg | d-Amphetamin<br>5 mg/kg | Äthanol<br>3,2 g/kg p.o.<br>+ d-Amphetamin<br>3 mg/kg | p gegenüber<br>Amphetamin<br>(3 mg/kg)<br>Kontrolle | Äthanol<br>3,2 g/kg p.o.<br>+ d-Amphetamin<br>5 mg/kg | p gegenüber<br>Amphetamin<br>(5 mg/kg)<br>Kontrolle |
| 20        | 4,8 ± 5,2               | 17,0 ± 5,2              | 3,7 ± 5,8                                             | n.s.                                                | 14,3 ± 7,6                                            | n.s.                                                |
| 30        | 11,6 ± 2,7              | 27,6 ± 4,7              | 15,2 ± 4,9                                            | p < 0,05                                            | 22,1 ± 6,0                                            | n.s.                                                |
| 40        | 16,2 ± 7,5              | 27,4 ± 3,3              | 16,8 ± 5,0                                            | n.s.                                                | 26,1 ± 5,0                                            | n.s.                                                |
| 50        | 17,9 ± 5,1              | 29,8 ± 5,1              | 23,1 ± 6,1                                            | p < 0,05                                            | 29,6 ± 6,1                                            | n.s.                                                |
| 60        | 18,3 ± 4,5              | 29,9 ± 6,7              | 23,3 ± 4,1                                            | p < 0,025                                           | 30,9 ± 5,5                                            | n.s.                                                |
| 70        | 17,6 ± 5,1              | 30,4 ± 6,2              | 24,4 ± 5,5                                            | p < 0,01                                            | 32,4 ± 7,2                                            | n.s.                                                |
| 80        | 20,2 ± 4,4              | 29,6 ± 3,9              | 23,9 ± 5,3                                            | n.s.                                                | 35,7 ± 5,9                                            | p < 0,01                                            |
| 90        | 16,7 ± 6,5              | 29,3 ± 5,0              | 25,2 ± 3,4                                            | p < 0,0025                                          | 35,0 ± 5,0                                            | p < 0,025                                           |
| 100       | 12,9 ± 6,9              | 26,6 ± 3,6              | 21,4 ± 7,0                                            | p < 0,0125                                          | 35,7 ± 5,2                                            | p < 0,0005                                          |
| 110       | 10,1 ± 6,9              | 24,7 ± 3,8              | 20,8 ± 4,0                                            | p < 0,0025                                          | 35,0 ± 3,2                                            | p < 0,0005                                          |
| 120       | 6,8 ± 5,4               | 21,8 ± 6,7              | 20,2 ± 4,6                                            | p < 0,0005                                          | 34,0 ± 2,2                                            | p < 0,0005                                          |
| 130       | 6,3 ± 5,1               | 16,8 ± 7,1              | 19,9 ± 5,2                                            | p < 0,0005                                          | 35,1 ± 2,2                                            | p < 0,0005                                          |
| 140       | 4,0 ± 5,2               | 12,6 ± 6,7              | 17,7 ± 5,2                                            | p < 0,0005                                          | 35,9 ± 3,8                                            | p < 0,0005                                          |
| 150       | 3,8 ± 4,9               | 9,1 ± 8,5               | 15,8 ± 6,6                                            | p < 0,0005                                          | 31,9 ± 5,9                                            | p < 0,0005                                          |
| 160       | 4,0 ± 5,5               | 4,9 ± 6,8               | 14,2 ± 7,6                                            | p < 0,005                                           | 31,1 ± 6,3                                            | p < 0,0005                                          |
| 170       | 1,6 ± 3,2               | 2,9 ± 3,8               | 11,4 ± 7,5                                            | p < 0,0025                                          | 28,7 ± 6,1                                            | p < 0,0005                                          |
| 180       | 0,9 ± 2,6               | 0,7 ± 1,4               | 10,4 ± 7,1                                            | p < 0,0025                                          | 24,2 ± 10,5                                           | p < 0,0005                                          |
| 190       | 0,7 ± 1,4               | 0,9 ± 2,0               | 6,0 ± 4,3                                             | p < 0,0025                                          | 22,8 ± 9,8                                            | p < 0,0005                                          |
| 200       | 0,2 ± 0,6               | 0                       | 4,2 ± 3,6                                             | p < 0,005                                           | 18,3 ± 10,1                                           | p < 0,0005                                          |

| Min. p.i. | Kontrollgruppen         |                         |                                                       | Versuchsgruppen                                     |                                                       |                                                     |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|           | d-Amphetamin<br>3 mg/kg | d-Amphetamin<br>5 mg/kg | Äthanol<br>3,2 g/kg p.o.<br>+ d-Amphetamin<br>3 mg/kg | p gegenüber<br>Amphetamin<br>(3 mg/kg)<br>Kontrolle | Äthanol<br>3,2 g/kg p.o.<br>+ d-Amphetamin<br>5 mg/kg | p gegenüber<br>Amphetamin<br>(5 mg/kg)<br>Kontrolle |
| 20        | 0                       | 3,4 ± 6,3               | 0                                                     |                                                     | 1,3 ± 4,0                                             | n.s.                                                |
| 30        | 0                       | 11,1 ± 14,5             | 0,6 ± 2,0                                             |                                                     | 3,6 ± 10,7                                            | n.s.                                                |
| 40        | 0,7 ± 2,0               | 15,8 ± 17,0             | 1,0 ± 3,0                                             | n.s.                                                | 12,0 ± 14,7                                           | n.s.                                                |
| 50        | 0,7 ± 2,0               | 17,7 ± 15,9             | 1,3 ± 4,0                                             | n.s.                                                | 18,7 ± 15,9                                           | n.s.                                                |
| 60        | 1,3 ± 4,0               | 18,2 ± 16,3             | 1,4 ± 3,6                                             | n.s.                                                | 22,0 ± 17,1                                           | n.s.                                                |
| 70        | 0,7 ± 1,4               | 21,6 ± 16,5             | 1,1 ± 2,2                                             | n.s.                                                | 26,8 ± 12,1                                           | n.s.                                                |
| 80        | 1,7 ± 3,3               | 18,6 ± 17,4             | 0,4 ± 1,3                                             | n.s.                                                | 30,7 ± 8,8                                            | p < 0,05                                            |
| 90        | 1,1 ± 2,6               | 15,4 ± 14,9             | 1,4 ± 4,3                                             | n.s.                                                | 33,0 ± 6,0                                            | p < 0,0025                                          |
| 100       | 1,9 ± 5,6               | 10,4 ± 11,4             | 2,0 ± 6,0                                             | n.s.                                                | 32,7 ± 7,1                                            | p < 0,0005                                          |
| 110       | 2,0 ± 6,0               | 7,2 ± 10,9              | 2,4 ± 7,3                                             | n.s.                                                | 30,7 ± 10,1                                           | p < 0,0005                                          |
| 120       | 1,7 ± 5,0               | 3,8 ± 8,6               | 3,3 ± 6,7                                             | n.s.                                                | 30,6 ± 10,2                                           | p < 0,0005                                          |
| 130       | 1,2 ± 3,6               | 2,7 ± 4,4               | 4,3 ± 8,6                                             | n.s.                                                | 29,7 ± 12,6                                           | p < 0,0005                                          |
| 140       | 0                       | 2,7 ± 5,7               | 4,7 ± 9,5                                             |                                                     | 30,4 ± 13,3                                           | p < 0,0005                                          |
| 150       | 0                       | 1,6 ± 3,1               | 3,6 ± 7,3                                             |                                                     | 28,8 ± 11,6                                           | p < 0,0005                                          |
| 160       | 1,1 ± 3,3               | 0                       | 2,3 ± 4,7                                             | n.s.                                                | 21,4 ± 14,7                                           |                                                     |
| 170       | 0                       | 0                       | 1,1 ± 2,6                                             |                                                     | 11,3 ± 10,8                                           |                                                     |
| 180       | 0                       | 0                       | 0,9 ± 2,0                                             |                                                     | 9,9 ± 12,9                                            |                                                     |
| 190       | 1,4 ± 4,3               | 0                       | 0,4 ± 1,3                                             | n.s.                                                | 0                                                     |                                                     |
| 200       | 1,3 ± 4,0               | 0                       | 0                                                     |                                                     | 1,1 ± 3,3                                             |                                                     |

Tabelle 4: (Fortsetzung)

## III. Fußbewegungen

| Min. p.i. | Kontrollgruppen |              |                                            | Versuchsgruppen                      |                                            |                                      |
|-----------|-----------------|--------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
|           | d-Amphetamin    | d-Amphetamin | Äthanol                                    | p gegenüber                          | Äthanol                                    | p gegenüber                          |
|           | 3 mg/kg         | 5 mg/kg      | 3,2 g/kg p.o.<br>+ d-Amphetamin<br>3 mg/kg | Amphetamin<br>(3 mg/kg)<br>Kontrolle | 3,2 g/kg p.o.<br>+ d-Amphetamin<br>3 mg/kg | Amphetamin<br>(5 mg/kg)<br>Kontrolle |
| 20        | 0,9 ± 1,4       | 5,3 ± 6,3    | 0,5 ± 1,6                                  | n.s.                                 | 9,1 ± 4,7                                  | n.s.                                 |
| 30        | 1,6 ± 2,7       | 10,6 ± 7,8   | 3,3 ± 3,4                                  | n.s.                                 | 8,0 ± 6,6                                  | n.s.                                 |
| 40        | 4,7 ± 5,1       | 10,2 ± 7,2   | 2,9 ± 3,1                                  | n.s.                                 | 8,1 ± 6,5                                  | n.s.                                 |
| 50        | 2,9 ± 5,3       | 11,4 ± 7,9   | 3,4 ± 4,3                                  | n.s.                                 | 10,0 ± 8,7                                 | n.s.                                 |
| 60        | 2,9 ± 2,9       | 13,3 ± 8,6   | 5,4 ± 7,2                                  | n.s.                                 | 11,7 ± 9,4                                 | n.s.                                 |
| 70        | 2,9 ± 3,9       | 13,0 ± 6,6   | 4,2 ± 7,0                                  | n.s.                                 | 13,0 ± 8,4                                 | n.s.                                 |
| 80        | 5,2 ± 6,8       | 11,9 ± 5,9   | 4,8 ± 6,3                                  | n.s.                                 | 14,7 ± 10,9                                | n.s.                                 |
| 90        | 5,6 ± 6,5       | 9,8 ± 5,6    | 5,6 ± 5,0                                  | n.s.                                 | 11,4 ± 11,0                                | n.s.                                 |
| 100       | 2,4 ± 4,4       | 7,2 ± 8,2    | 2,7 ± 3,3                                  | n.s.                                 | 9,7 ± 9,9                                  | n.s.                                 |
| 110       | 2,3 ± 4,3       | 7,4 ± 6,1    | 3,4 ± 3,6                                  | n.s.                                 | 9,9 ± 8,7                                  | n.s.                                 |
| 120       | 1,3 ± 3,3       | 4,3 ± 5,6    | 2,4 ± 2,9                                  | n.s.                                 | 9,3 ± 7,7                                  | n.s.                                 |
| 130       | 0,7 ± 2,0       | 3,6 ± 5,1    | 2,1 ± 2,7                                  | n.s.                                 | 8,7 ± 7,0                                  | p < 0,05                             |
| 140       | 0               | 2,4 ± 5,5    | 1,1 ± 1,7                                  |                                      | 8,8 ± 9,0                                  | p < 0,05                             |
| 150       | 0               | 1,6 ± 3,4    | 1,3 ± 2,2                                  |                                      | 8,8 ± 8,6                                  | p < 0,025                            |
| 160       | 0,2 ± 0,6       | 0,4 ± 1,3    | 0,7 ± 1,4                                  | n.s.                                 | 9,1 ± 8,0                                  | p < 0,005                            |
| 170       | 0               | 0            | 0,4 ± 0,8                                  |                                      | 9,6 ± 9,1                                  |                                      |
| 180       | 0               | 0            | 0,4 ± 0,8                                  |                                      | 6,8 ± 7,1                                  |                                      |
| 190       | 0               | 0            | 0                                          |                                      | 3,6 ± 4,9                                  |                                      |
| 200       | 0               | 0            | 0                                          |                                      | 2,0 ± 4,0                                  |                                      |

Tabelle 5 : Äthanol-Schlafzeit unter Einfluß von Amphetamin

| Behandlung                                        | Anzahl der<br>Tiere | Schlafzeit in min | p gegenüber der<br>Kontrolle |
|---------------------------------------------------|---------------------|-------------------|------------------------------|
| Kontrollen                                        |                     |                   |                              |
| (3, 2 g/kg Äthanol i. p.)                         | 10                  | 152, 7 ± 17, 9    |                              |
| 3, 2 g/kg Äthanol i. p.<br>+ 5 mg/kg d-Amphetamin | 12                  | 83, 8 ± 6, 8      | p < 0, 0005                  |

Tabelle 6: Konzentration von d-Amphetamin im Blut nach 5 mg/kg d-Amphetaminsulfat zusammen mit 200  $\mu$ Ci/kg  $^3$ H-d-Amphetaminsulfat unter Behandlung von 3,2 g/kg Äthanol p.o.

|              | Min. p.i. | Anzahl der Tiere | Konzentration (cpm $\cdot$ g $^{-1}$ ) |
|--------------|-----------|------------------|----------------------------------------|
| Kontrollen   | 30        | 3                | 11.404 $\pm$ 3.225                     |
| (Amphetamin) | 60        | 3                | 7.107 $\pm$ 1.641                      |
|              | 90        | 3                | 4.610 $\pm$ 618                        |
|              | 120       | 3                | 3.785 $\pm$ 597                        |
|              | 240       | 3                | 885 $\pm$ 183                          |
|              | 360       | 3                | 361 $\pm$ 86                           |
| Äthanol      | 30        | 3                | 13.765 $\pm$ 2.904                     |
| + Amphetamin | 60        | 2                | 10.817 $\pm$ 837                       |
|              | 90        | 3                | 8.685 $\pm$ 857                        |
|              | 120       | 3                | 7.710 $\pm$ 1.698                      |
|              | 240       | 3                | 2.677 $\pm$ 541                        |
|              | 360       | 3                | 1.143 $\pm$ 166                        |

Die beiden Steigungen der Regressionsgeraden unterscheiden sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,25 %.

Regressionsgerade:

Halbwertszeit:

Kontrolle (Amphetamin):

$$y = -0,0045 x + 4,1211$$

67 min.

Äthanol + Amphetamin:

$$y = -0,0033 x + 4,2435$$

91 min.

Tabelle 7 : Mikrosomale Amphetaminhydroxylierung  
unter Einfluß von Äthanol

|                        | Amphetamin<br>mM | p-Hydroxy-Amphetamin<br>(pro mg Protein und min.)<br>n Mole |                 |
|------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|
|                        |                  | Bestimmung I :                                              | Bestimmung II : |
| Kontrollen             | 0,067            | 0,1125                                                      | 0,1050          |
|                        | 0,1              | 0,1275                                                      | 0,1200          |
|                        | 0,2              | 0,1550                                                      | 0,1650          |
|                        | 0,5              | 0,2025                                                      | 0,2175          |
| Äthanol<br>(0,15 °/oo) | 0,067            | 0,0666                                                      | 0,0675          |
|                        | 0,1              | 0,0909                                                      | 0,0850          |
|                        | 0,2              | 0,1136                                                      | 0,1050          |
|                        | 0,5              | 0,1886                                                      | 0,1750          |
| Äthanol<br>(0,30 °/oo) | 0,067            | 0,0350                                                      | 0,0425          |
|                        | 0,1              | 0,0450                                                      | 0,0535          |
|                        | 0,2              | 0,0775                                                      | 0,0825          |
|                        | 0,5              | 0,0950                                                      | , 0,1015        |

Zur Erstellung des Lineweaver-Burk-Diagramms wurden die Werte der Bestimmung I verwendet.

Tabelle 8 : Äthanolkonzentration im Blut nach 3,2 g/kg  
Äthanol p.o. unter Behandlung von 5 mg/kg  
d-Amphetamin

|            | Min. p.i. | Anzahl der<br>Tiere | Konzentration<br>‰ |
|------------|-----------|---------------------|--------------------|
| Kontrollen | 15        | 5                   | 1,09 $\pm$ 0,33    |
| (Äthanol)  | 30        | 5                   | 1,31 $\pm$ 0,36    |
|            | 45        | 5                   | 1,42 $\pm$ 0,42    |
|            | 60        | 5                   | 1,84 $\pm$ 0,38    |
|            | 90        | 5                   | 1,40 $\pm$ 0,25    |
|            | 120       | 5                   | 1,18 $\pm$ 0,52    |
|            | 150       | 5                   | 0,81 $\pm$ 0,49    |
| Amphetamin | 15        | 5                   | 0,83 $\pm$ 0,15    |
| + Äthanol  | 30        | 5                   | 0,94 $\pm$ 0,20    |
|            | 45        | 5                   | 1,22 $\pm$ 0,26    |
|            | 60        | 5                   | 1,32 $\pm$ 0,33    |
|            | 90        | 5                   | 0,98 $\pm$ 0,54    |
|            | 120       | 5                   | 0,63 $\pm$ 0,20    |
|            | 150       | 2                   | 0,30 $\pm$ 0,06    |

Tabelle 9: Äthanolkonzentration im Blut nach 3,2 g/kg  
Äthanol i.p. unter Behandlung von 5 mg/kg  
d-Amphetamin

|            | Min. p.i. | Anzahl der<br>Tiere | Konzentration<br>‰ |
|------------|-----------|---------------------|--------------------|
| Kontrollen | 5         | 9                   | 5,53 $\pm$ 0,54    |
| (Äthanol)  | 10        | 10                  | 4,83 $\pm$ 0,26    |
|            | 15        | 4                   | 4,48 $\pm$ 0,30    |
|            | 30        | 3                   | 4,20 $\pm$ 0,05    |
|            | 45        | 5                   | 3,90 $\pm$ 0,20    |
|            | 60        | 5                   | 3,66 $\pm$ 0,19    |
|            | 90        | 5                   | 3,36 $\pm$ 0,12    |
|            | 120       | 4                   | 3,25 $\pm$ 0,21    |
|            | 180       | 4                   | 2,78 $\pm$ 0,25    |
|            | 240       | 5                   | 2,24 $\pm$ 0,13    |
|            | 300       | 5                   | 1,57 $\pm$ 0,41    |
| Amphetamin | 5         | 8                   | 5,41 $\pm$ 0,68    |
| + Äthanol  | 10        | 10                  | 4,48 $\pm$ 0,36    |
|            | 15        | 4                   | 4,34 $\pm$ 0,56    |
|            | 30        | 5                   | 4,00 $\pm$ 0,37    |
|            | 45        | 4                   | 3,80 $\pm$ 0,05    |
|            | 60        | 5                   | 3,48 $\pm$ 0,18    |
|            | 90        | 5                   | 3,18 $\pm$ 0,16    |
|            | 120       | 5                   | 2,90 $\pm$ 0,29    |
|            | 180       | 5                   | 2,34 $\pm$ 0,10    |
|            | 240       | 5                   | 1,76 $\pm$ 0,46    |
|            | 300       | 2                   | 0,92 $\pm$ 0,34    |

Die beiden Steigungen der Regressionsgeraden der Äthanolelimination für die Zeit von 30 bis 300 min. unterscheiden sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,5 %.

Tabelle 10: Äthanolkonzentration im Blut nach 0,8 g/kg Äthanol i.p. unter Behandlung von 5 mg/kg d-Amphetamin

|            | Min. p.i. | Anzahl der Tiere | Konzentration<br>‰ |
|------------|-----------|------------------|--------------------|
| Kontrollen | 15        | 5                | 0,82 ± 0,16        |
| (Äthanol)  | 30        | 5                | 0,74 ± 0,04        |
|            | 45        | 5                | 0,63 ± 0,02        |
|            | 60        | 5                | 0,41 ± 0,07        |
|            | 90        | 3                | 0,11 ± 0,08        |
| Amphetamin | 15        | 5                | 0,74 ± 0,08        |
| + Äthanol  | 30        | 4                | 0,72 ± 0,18        |
|            | 45        | 5                | 0,57 ± 0,06        |
|            | 60        | 4                | 0,39 ± 0,07        |
|            | 90        | 4                | 0,04 ± 0,02        |

Regressionsgerade:

Äthanol-Kontrolle (0,8 g/kg i.p.):

$$y = -0,0096 x + 1,0077$$

Amphetamin + Äthanol:

$$y = -0,0096 x + 0,9569$$

Regressionsgerade zu Tabelle 9:

Äthanol-Kontrolle (3,2 g/kg i.p.):

$$y = -0,0088 x + 4,2849$$

Amphetamin + Äthanol:

$$y = -0,0106 x + 4,2194$$

LITERATURVERZEICHNIS  
=====

- 1) ANDÉN, N.-E.:  
Effects of amphetamine and some other drugs on  
central catecholamine mechanisms  
in: "12", pp 447 - 462
- 2) ANDÉN, N.-E., U. STRÖMBOM, T.H. SVENSSON:  
Dopamine and noradrenaline receptor stimulation:  
Reversal of reserpine-induced suppression of motor  
activity  
Psychopharmacologia 29, (1973) 289 - 298
- 3) ASMUS, E.:  
"Einführung in die höhere Mathematik"  
3. Aufl. pp 410  
De Gruyter + Co., Berlin 1959
- 4) BÜCHER, Th., H. REDETZKI:  
Eine spezifische photometrische Bestimmung  
von Äthylalkohol auf fermentativem Wege  
Klin.Wschr. 29, (1951) 615 - 616
- 5) CARLSSON, A., J. ENGEL, U. STRÖMBOM,  
T.H. SVENSSON, B. WALDECK:  
Suppression by dopamine-agonists of the ethanol-  
induced stimulation of locomotor activity and  
brain dopamine synthesis  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 283, (1974)  
117 - 128
- 6) CARLSSON, A., J. ENGEL, T.H. SVENSSON:  
Inhibition of ethanol-induced excitation in mice  
and rats by  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine  
Psychopharmacologia 26, (1972) 307 - 312

- 7) CARLSSON, A., M. LINDQVIST, A. DAHLSTRÖM,  
K. FUXE, D. MASUOKA:  
Effects of the amphetamine group on intraneural brain  
amines in vivo and in vitro  
J. Pharm. Pharmacol. 17, (1965) 521 - 524
- 8) CARLSSON, A., M. LINDQVIST, K. FUXE, B. HAMBERGER:  
The effect of (+)-amphetamine on various central and  
peripheral catecholamine-containing neurones  
J. Pharm. Pharmacol. 18, (1966) 128 - 130
- 9) CARLSSON, A., T. MAGNUSSON, T.H. SVENSSON,  
B. WALDECK:  
Effect of ethanol on the metabolism of brain catecholamines  
Psychopharmacologia 30, (1973) 27 - 36
- 10) COPER, H.:  
Pharmakologie und klinische Pharmakologie des Alko-  
hols  
Dtsch. Med. J. 23, (1972) 514 - 517
- 11) CORRODI, H., K. FUXE, T. HÖKFELT:  
The effect of ethanol on the activity of central  
catecholamine neurons in rat brain  
J. Pharm. Pharmacol. 18, (1966) 821 - 823
- 12) COSTA, E., S. GARATTINI (Eds.):  
"International Symposium on Amphetamines and  
Related Compounds"  
Proc. of the Mario Negri Inst. for Pharmacol. Res.,  
Milan/Italy  
Raven Press, New York - a. N. -Holland Publ. Comp.,  
Amsterdam 1970, pp 962
- 13) CREAVEN, P. J., T. BARBEE:  
The effect of ethanol on the metabolism of amphetamine  
by the rat  
J. Pharm. Pharmacol. 21, (1969) 859 - 860

- 14) CREAVER, P. J., T. BARBEE, M. K. ROACH:  
The interaction of ethanol and amphetamine  
metabolism  
J. Pharm. Pharmacol. 22, (1970) 828 - 831
- 15) DAVIS, J. M., J. J. KOPIN, L. LEMBERGER, J. AXELROD:  
Effects of urinary pH on amphetamine metabolism  
Ann. N. Y. Acad. Sci. 179, (1971) 493 - 501
- 16) DINGELL, J. V., M. L. OWENS, M. R. NORVICH,  
F. SULSER: .  
On the role of norepinephrine biosynthesis in the  
central action of amphetamine  
Life Sci. 6, (1967) 1155 - 1162
- 17) EGGLETON, M. G.:  
Urine acidity in alcohol diuresis in man  
J. Physiol. 104, (1946) 312 - 320
- 18) ENGEL, J., U. STRÖMBOM, T. H. SVENSSON, B. WALDECK:  
Suppression by  $\alpha$ -Methyltyrosine of ethanol-induced  
locomotor stimulation: Partial reversal by l-Dopa  
Psychopharmacologia 37, (1974) 275 - 279
- 19) ERIKSSON, K., K. K. MALMSTRÖM:  
Sex differences in alcohol consumption and rate of  
elimination of alcohol in albino rats  
Ann. Med. exp. Biol. Fenn. 45, (1967) 389 - 392
- 20) FRIEDMAN, E., S. GERSHON:  
Effect of  $\Delta^8$ -THC on alcohol-induced sleeping time  
in the rat  
Psychopharmacologia 39, (1974) 193 - 198

- 21) FUXE, K., U. UNGERSTEDT:  
Histochemical, biochemical and functional studies  
on central monoamine neurons after acute and  
chronic amphetamine administration  
in: "12", pp 257 - 288
- 22) GLOWINSKI, J., J. AXELROD:  
Effect of drugs on the uptake, release and metabolism  
of H<sup>3</sup>-norepinephrine in the rat brain  
J. Pharmacol. exp. Ther. 149, (1965) 43 - 49
- 23) GLOWINSKI, J., J. AXELROD, L. L. IVERSEN:  
Regional studies of catecholamines in the rat brain.  
IV. Effects of drugs on the disposition and  
metabolism of H<sup>3</sup>-norepinephrine and H<sup>3</sup>-dopamine  
J. Pharmacol. exp. Ther. 153, (1966) 30 - 41
- 24) GOLDBERG, L., C. HOLLSTEDT, A. NERI, U. RYDBERG:  
Synergistic action of pyrazole on ethanol incoordination:  
Differential metabolic and central nervous system effects  
J. Pharm. Pharmacol. 24, (1972) 593 - 601
- 25) GRAHAM, D. T., C. K. ERICKSON:  
Alteration of ethanol-induced CNS depression:  
Ineffectiveness of drugs that modify cholinergic  
transmission  
Psychopharmacologia 34, (1974) 173 - 180
- 26) HATFIELD, G. K., T. S. MIYA, W. F. BOUSQUET:  
Ethanol tolerance and ethanol-drug interactions in the rat  
Toxicol. appl. Pharmacol. 23, (1972) 459 - 469
- 27) HOLLISTER, A. S., G. R. BREESE, B. R. COOPER:  
Comparison of tyrosine hydroxylase and dopamine- $\beta$ -  
hydroxylase inhibition with the effects of various  
6-hydroxydopamine treatments on d-amphetamine  
induced motor activity  
Psychopharmacologia 36, (1974) 1 - 16

- 28) JONSSON, J., T. LEWANDER:

Effects of diethyldithiocarbamate and ethanol on the in vivo metabolism and pharmacokinetics of amphetamine in the rat

J. Pharm. Pharmacol. 25, (1973) 589 - 591

- 29) KATO, R., J. R. GILLETTE:

Effect of starvation on NADPH-dependent enzyme in liver microsomes of male and female rats

J. Pharmacol. exp. Ther. 150, (1965) 279 - 284

- 30) LEONARD, B. E., B. D. WISEMAN:

The effect of ethanol and amphetamine mixtures on the activity of rats in a Y-maze

J. Pharm. Pharmacol. 22, (1970) 967 - 968

- 31) LOWRY, O. H., N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR,  
R. J. RANDALL:

Protein measurement with folin phenol reagent

J. Biol. Chem. 193, (1951) 265 - 275

- 32) MENGE, H. G., U. BRAND:

Untersuchungen über die Stereotypien nach Amphetamin und Apomorphin sowie deren pharmakologische Beeinflussung

Psychopharmacologia 21, (1971) 212 - 228

- 33) MOORE, K. E., L. A. CARR, J. A. DOMINIC:

Functional significance of amphetamine-induced release of brain catecholamines

in: "12", pp 371 - 384

- 34) OWENS, A. H., JR., E. K. MARSHALL, JR.:

The metabolism of ethyl alcohol in the rat

J. Pharmacol. exp. Ther. 115, (1955) 360 - 370

- 35) PARKER, W. J. :  
Alcohol - Drug interactions  
J. Amer. Pharm. Ass. NS10 (1970) 664 - 677
- 36) POLACSEK, E., T. BARNES, N. TURNER, R. HALL,  
C. WEISE (Eds. ):  
"Interaction of Alcohol and Other Drugs"  
2nd Ed., pp 561  
Addiction Res. Found., Toronto, Ontario, Canada 1972
- 37) RANDRUP, A., I. MUNKVAD:  
Special antagonism of amphetamine-induced abnormal  
behaviour  
Psychopharmacologia 7, (1965) 416 - 422
- 38) RANDRUP, A., I. MUNKVAD:  
Role of catecholamines in the amphetamine  
excitatory response  
Nature 211, (1966) 540
- 39) RANDRUP, A., I. MUNKVAD:  
Stereotyped activities produced by amphetamine in  
several animal species and man  
Psychopharmacologia 11, (1967) 300 - 310
- 40) RANDRUP, A., I. MUNKVAD:  
Behavioural stereotypies induced by pharmacological  
agents  
Pharmakopsychiat. 1, (1968) 18 - 26
- 41) RANDRUP, A., I. MUNKVAD:  
Pharmacological studies on the brain mechanisms  
underlying two forms of behavioural excitation:  
Stereotyped hyperactivity and rage  
Ann. N. Y. Acad. Sci. 157, (1969) 928 - 938

- 42) RANDRUP, A., I. MUNKVAD:  
Biochemical, anatomical and psychological  
investigations of stereotyped behavior induced by  
amphetamines  
in: "12", pp 695 - 714
- 43) RANDRUP, A., J. SCHEEL-KRÜGER:  
Diethyldithiocarbamate and amphetamine stereotype  
behavior  
J. Pharm. Pharmacol. 18, (1966) 752
- 44) READ, G.W., W. CUTTING, A. FURST:  
Comparison of excited phases after sedatives and  
tranquilizers  
Psychopharmacologia 1, (1960) 346 - 350
- 45) RECH, R.H., H.K. BORYS, K.E. MOORE:  
Alterations in behavior and brain catecholamine  
levels in rats treated with  $\alpha$ -methyltyrosine  
J. Pharmacol. exp. Ther. 153, (1966) 412 - 419
- 46) RIETBROCK, N., U. ABSHAGEN:  
Pharmakokinetik und Stoffwechsel aliphatischer  
Alkohole  
Arzneim.-Forsch. 21, (1971) 1309 - 1319
- 47) RINKEL, M., A. MYERSON:  
Effect of amphetamine sulfate and allied drugs on  
the alcohol level of the blood  
A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. 45, (1941) 898 - 899
- 48) ROMMELSPACHER, H., H. HONECKER, G. SCHULZE,  
S. STRAUSS:  
The hydroxylation of d-amphetamine by liver  
microsomes of the male rat  
Biochem. Pharmacol. 23, (1974) 1065 - 1071

- 49) RUSHTON, R., H. STEINBERG:  
Mutual potentiation of amphetamine and amylo-  
barbitone measured by activity in rats  
Brit. J. Pharmacol. 21, (1963) 295 - 305
- 50) SCHEEL-KRÜGER, J., A. RANDRUP:  
Stereotypic hyperactive behaviour produced by  
dopamine in the absence of noradrenaline  
Life Sci. 6, (1967) 1389 - 1398
- 51) SCHELKUNOV, E. L. :  
The technique of "phenamine stereotypy" for  
evaluating the effect produced by remedial agents  
on the central adrenergic processes  
Pharmacol. Toxicol. 27, (1964) 628 - 633
- 52) SCHÜPPEL, R. :  
Hemmung der Hydroxylierung von Arzneimitteln  
in vivo unter Äthanolbelastung  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 265, (1969)  
156 - 169
- 53) SMITH, C. B. :  
Enhancement by reserpine and  $\alpha$ -methyl dopa of  
the effects of d-amphetamine upon the locomotor  
activity of mice  
J. Pharmacol. exp. Ther. 142, (1963) 343 - 350
- 54) SMITH, C. B. :  
Effects of d-amphetamine upon brain amine content  
and locomotor activity of mice  
J. Pharmacol. exp. Ther. 147, (1965) 96 - 102
- 55) SOEHRING, K., R. SCHÜPPEL:  
Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Arznei-  
mitteln  
Dtsch. med. Wschr. 91, (1966) 1892 - 1896

- 56) SULSER, F., M.L. OWENS, M.R. NORVICH,  
J.V. DINGELL:  
The relative role of storage and synthesis of brain  
norepinephrine in the psychomotor stimulation  
evoked by amphetamine or by desipramine and  
tetrabenazine  
Psychopharmacologia 12, (1968) 322 - 332
- 57) VAN ROSSUM, J.M., J.B. VAN DER SCHOOT,  
J. HURKMANS:  
Mechanism of action of cocaine and amphetamine  
in the brain  
Experientia 18, (1962) 229 - 231
- 58) WALDECK, B.:  
Ethanol and caffeine: A complex interaction with  
respect to locomotor activity and central  
catecholamines  
Psychopharmacologia 36, (1974) 209 - 220
- 59) WALLGREN, H., R. TIRRI:  
Studies on the mechanism of stress-induced  
reduction of alcohol intoxication in rats  
Acta pharmacol.toxicol. (Kopenhagen) 20, (1963)  
27 - 38
- 60) WARTBURG, J.P. VON:  
The metabolism of alcohol in normals and  
alcoholics: Enzymes  
in: B. KISSIN, H. BEGLEITER (Eds.):  
"The Biology of Alcoholism"  
Vol. 1: Biochemistry, pp 63 - 102  
Plenum Press, New York - London 1971
- 61) WEISSMANN, A., K.B. KOE, S.S. TENEN:  
Antiamphetamine effects following inhibition of  
tyrosine hydroxylase  
J.Pharmacol.exp.Ther. 151, (1966) 339 - 352

- 62) WILSON, L., J.D. TAYLOR, C.W. NASH,  
D.F. CAMERON:

The combined effects of ethanol and amphetamine  
sulfate on performance of human subjects

Canad. Med. Ass. J. 94, (1966) 478 - 484

- 63) ZIEM, M.:

Einfluß des d-Amphetamins auf die Körper-  
temperatur, die Extrapiramidalmotorik und das  
Körpergewicht bei alten und jungen Ratten

Inaug.-Diss., Med. Fakultät der Freien  
Universität Berlin, 1970



Herrn Professor Dr. med. H. COPER danke ich herzlich für die Förderung dieser Arbeit. Seine stete Bereitschaft, anstehende Probleme zu diskutieren sowie seine zahlreichen Ratschläge und Anregungen bedeuteten eine wertvolle Hilfe für die Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Daneben gilt mein Dank Herrn Dr. med. M. FERNANDES für die verständnisvolle Anleitung und die Unterstützung bei der Ausführung der Versuche.



Lebenslauf  
=====

Geboren am: 29. 3. 1932 in Ortelsburg

Eltern: Lina Todzy geb. Koch  
Emil Todzy

Schulausbildung: 4 Jahre Grundschule  
Mittlere Reife 1948 am Luther-  
Pädagogium, Mansfeld  
Reifeprüfung am 20. 11. 1964  
vor dem Prüfungsausschuß des  
Senators für Schulwesen, Berlin

Studiengang: SS 1965 Studium der Botanik  
WS 1965/66 - WS 1971/72 Studium  
der Humanmedizin an der Freien  
Universität Berlin  
Naturwissenschaftliche Vorprüfung  
am 30. 9. 1966  
Ärztliche Vorprüfung am 10. 10. 1968  
Ärztliche Prüfung am 27. 4. 1972

Als Medizinalassistentin arbeitete ich auf der Chirurgischen Abteilung des St. Hildegard-Krankenhauses und an der Medizinischen Universitätsklinik im Klinikum Charlottenburg.

Die vorliegende Arbeit habe ich während meiner Tätigkeit als Medizinalassistentin am Institut für Neuropsychopharmakologie der Freien Universität Berlin angefertigt.



